

**Titre:** Volumétrie des ventricules latéraux chez le nouveau-né par  
Title: segmentation automatique d'échographies 3D

**Auteur:** Marc-Antoine Boucher  
Author:

**Date:** 2018

**Type:** Mémoire ou thèse / Dissertation or Thesis

**Référence:** Boucher, M.-A. (2018). Volumétrie des ventricules latéraux chez le nouveau-né  
Citation: par segmentation automatique d'échographies 3D [Mémoire de maîtrise, École  
Polytechnique de Montréal]. PolyPublie. <https://publications.polymtl.ca/3116/>

 **Document en libre accès dans PolyPublie**  
Open Access document in PolyPublie

**URL de PolyPublie:** <https://publications.polymtl.ca/3116/>  
PolyPublie URL:

**Directeurs de  
recherche:** Samuel Kadoury, & Sarah Lippé  
Advisors:

**Programme:** Génie biomédical  
Program:

UNIVERSITÉ DE MONTRÉAL

VOLUMÉTRIE DES VENTRICULES LATÉRAUX CHEZ LE NOUVEAU-NÉ PAR  
SEGMENTATION AUTOMATIQUE D'ÉCHOGRAPHIES 3D

MARC-ANTOINE BOUCHER  
INSTITUT DE GÉNIE BIOMÉDICAL  
ÉCOLE POLYTECHNIQUE DE MONTRÉAL

MÉMOIRE PRÉSENTÉ EN VUE DE L'OBTENTION  
DU DIPLÔME DE MAÎTRISE ÈS SCIENCES APPLIQUÉES  
(GÉNIE BIOMÉDICAL)  
AVRIL 2018

UNIVERSITÉ DE MONTRÉAL

ÉCOLE POLYTECHNIQUE DE MONTRÉAL

Ce mémoire intitulé :

VOLUMÉTRIE DES VENTRICULES LATÉRAUX CHEZ LE NOUVEAU-NÉ PAR  
SEGMENTATION AUTOMATIQUE D'ÉCHOGRAPHIES 3D

présenté par : BOUCHER Marc-Antoine

en vue de l'obtention du diplôme de : Maîtrise ès sciences appliquées

a été dûment accepté par le jury d'examen constitué de :

M. DEHAES Mathieu, Ph. D., président

M. KADOURY Samuel, Ph. D., membre et directeur de recherche

Mme LIPPÉ Sarah, Ph. D., membre et codirectrice de recherche

M. RIVAZ Hassan, Ph. D., membre

## DÉDICACE

*À tous mes proches qui m'ont supporté...*

## REMERCIEMENTS

Je voudrais tout d’abord remercier sincèrement mon directeur de recherche Samuel Kadoury et ma co-directrice de recherche Sarah Lippé pour m’avoir donné la chance de réaliser cette maîtrise. Leur aide et support m’ont permis de réaliser ce projet et d’accomplir un grand apprentissage dont je suis très fier et que je n’aurais pas pu faire sans eux. Merci de m’avoir guidé tout au long du parcours.

Je voudrais également remercier les étudiantes du laboratoire NED de Sarah, Caroline Dupont et Gabriela Lopez ainsi que Inga Sophia Knoth sans qui ce projet n’aurait pas été possible. Leur travail dans le processus de recrutement était absolument essentiel à ce projet et elles l’ont très bien accompli afin que nous ayons des images échographiques et d’IRM pour la réalisation du projet. Je tiens particulièrement à remercier la Dre. Amélie Dampousse pour sa participation au projet tant dans l’acquisition des images et que pour ses conseils au niveau scientifique en radiologie. Je tiens également à remercier le reste du personnel de l’hôpital Sainte-Justine qui a participé dans l’acquisition des images.

Je tiens également à remercier les Drs. Mathieu Dehaes et Hassan Rivaz pour avoir accepté de faire partie du jury.

Je voudrais aussi remercier les étudiants passé et présent du laboratoire MedICAL particulièrement Eugene Vorontsov et Masha Shakeri qui m’ont aidé, guidé et supporté dans l’accomplissement de ce projet. Leur aide et conseils m’ont été très précieux et je tiens à leur dire que j’en suis sincèrement reconnaissant.

Ce projet n’aurait pas été possible sans organismes subventionnaires pour nous permettre de travailler. Merci au Fond québécois de recherche nature et technologies (FQRNT) pour ma bourse de maîtrise ainsi qu’au RBIQ et FRQS d’avoir fourni les fonds supplémentaires.

Je voudrais également remercier ma famille et mes amis qui partagent ma vie et qui m’ont procuré beaucoup de joie durant les dernières années. Leur support et leur amitié m’a permis de passer à travers les bons comme les mauvais moments afin de compléter ce projet.

Finalement, je voudrais remercier mon amour, Isabelle; sans elle ce projet aurait été plus difficile à accomplir. Merci pour me donner force et courage dans chaque instant et d’être à mes côtés.

## RÉSUMÉ

Les nouvelles sondes échographiques d'ultrason (US) permettent d'acquérir des volumes de manière quasi instantanée et ce sans balayage. En comparaison avec les sondes deux dimensions (2D), ceci permet de diminuer le temps d'acquisition tout en ayant une qualité d'image similaire et potentiellement une meilleure confiance dans l'interprétation ou le diagnostic. L'évaluation ou le suivi du développement du cerveau et de la taille des ventricules est nécessaire pour plusieurs situations où le nouveau-né y est vulnérable comme dans des cas de naissances prématurées, d'hémorragie intraventriculaire (HIV), ou d'interventions chirurgicales. De plus, au niveau psychologique, une dilatation importante des ventricules latéraux est associée à divers troubles neurologiques ou retard de développement cognitif. Au niveau physique, une dilatation est associée à un développement altéré de la matière blanche et un volume anormal de matière grise corticale. Réaliser un suivi de la dilatation des ventricules latéraux peut donc permettre de déterminer si le nouveau-né est à risque d'avoir des effets négatifs sur son développement cognitif ou encore, pour les cas plus graves, si une intervention chirurgicale est nécessaire.

Si une anomalie est trouvée en examen standard 2D US, une acquisition par imagerie par résonance magnétique (IRM) peut être prescrite pour un examen approfondi. Cependant, l'IRM est difficile à utiliser pour imager le cerveau des nouveau-nés en raison de la contrainte d'immobilisation qui se traduit souvent par l'utilisation d'un sédatif. Donc une alternative pour suivre le développement du cerveau est d'utiliser une sonde matricielle avec une acquisition à travers la fontanelle qui est encore ouverte chez le nouveau-né de quelques mois. De plus, cette alternative permettrait de réaliser des analyses volumiques avec une méthode plus accessible et moins coûteuse que l'IRM. L'hypothèse du projet est que les images ultrasons acquises dans les premiers mois de vie du nouveau-né peuvent servir à évaluer le développement du cerveau et des ventricules latéraux en raison de la possibilité de réaliser des analyses volumiques quantitatives sur les volumes des ventricules latéraux et du cerveau. L'objectif du projet est donc de valider les volumes extraits des images tridimensionnelles (3D) US avec ceux de référence en IRM et de développer une méthodologie pour extraire automatiquement le volume du cerveau et des ventricules latéraux.

Dans un premier temps, les ventricules latéraux sont segmentés manuellement sur les images IRM et 3D US acquises pour une première cohorte de patients. De plus, une méthode géométrique est développée afin d'estimer le volume du cerveau qui n'est pas inclus complètement par le faisceau d'acquisition. Cette méthode utilise un ellipsoïde pour modéliser la forme du

cerveau où le volume peut donc être calculé avec les 3 semi-axes. Cette estimation du volume du cerveau est comparée à la mesure de circonférence de la tête, mesure pratiquée en clinique pour suivre le développement du cerveau, mais qui comporte plusieurs limitations. De plus, le ratio volumique ventricule-cerveau peut être calculé, ce qui permet d'évaluer la dilatation relative des ventricules par rapport au cerveau. Une étude comparative avec des tests statistiques est réalisée afin de valider les volumes extraits des images échographiques avec ceux de l'IRM qui représentent la vérité terrain. Les résultats démontrent qu'il n'y a aucune différence statistiquement significative entre les volumes extraits des images 3D US et des images IRM et qu'il y a une corrélation presque parfaite pour les ventricules latéraux ( $r=0.999$ ) et une excellente corrélation pour le volume du cerveau ( $r=0.988$ ). Ces analyses peuvent être réalisées sur les nouveau-nés jusqu'à l'âge d'environ 8 mois, âge où la fontanelle antérieure commence à se fermer empêchant les ondes acoustiques de passer.

Dans un deuxième temps, le volume du cerveau est extrait automatiquement de l'image 3D US en isolant le cerveau du crâne et en appliquant la méthode géométrique développée. De plus, les ventricules latéraux ont été segmentés automatiquement sur 13 patients. Un recalage multi-atlas est d'abord réalisé avec des images IRM. Comme le recalage est multimodal, la différence des principes physiques des deux modalités d'imagerie le rend plus complexe et c'est pourquoi une métrique spécialement conçue pour le recalage US-IRM, la  $LC^2$  (Linear Correlation of Linear Combination) est utilisée. Les recalages sont suivis par une sélection des meilleures images et une fusion. Cependant, la  $LC^2$  ne permet pas de sélectionner automatiquement les meilleurs recalages entre différents atlas ou images IRM. Cette sélection est alors réalisée avec un terme de pondération de régions combiné à la  $LC^2$ . La région ventriculaire est composée de deux sous-régions, la cavité de fluide qui est hypoéchogène et la choroïde plexus qui est hyperéchogène. Ce terme de pondération définit un poids pour chaque voxel de la région ventriculaire projetée, selon l'intensité et la position de ce voxel sur l'image échographique. Par la suite, deux algorithmes de fusion sont utilisés dans le projet, soit Majority Voting (MV) et STAPLE. Finalement, le résultat de la fusion est transformé en maillage et une déformation du maillage par minimisation d'énergie est implémentée pour finaliser la segmentation. Les résultats de segmentation démontrent une amélioration des résultats avec le terme de pondération par régions, la fusion, et le maillage déformable. Les résultats de segmentation finaux permettent d'avoir une précision adéquate en volume (DICE :  $70.8\% \pm 3.6$ ) et un faible écart des surfaces (Mean Absolute Distance :  $0.88mm \pm 0.20$ ). Quant aux volumes du cerveau extraits automatiquement, ils ont une erreur absolue moyenne de  $7.73\%$  et une très bonne corrélation ( $r=0.942$ ) comparativement à  $3.12\%$  et une excellente corrélation ( $r=0.988$ ) lorsqu'ils sont extraits manuellement. De plus, les volumes des ventricules latéraux sont également extraits des segmentations ( $9.84\%$  erreur absolue moyenne et  $r=0.848$ ), ce qui

permet de calculer le ratio volumique ventricule-cerveau automatiquement.

Les travaux présentés dans ce mémoire ouvrent de nouvelles perspectives sur l'évaluation du développement du cerveau chez les nouveau-nés. Nos résultats démontrent qu'il est possible d'évaluer le volume du cerveau et des ventricules latéraux avec les nouvelles sondes matricielles d'échographies, ce qui pourrait augmenter l'accessibilité et la facilité des évaluations et des suivis réalisés en clinique. De plus, cela permet de calculer le ratio volumique ventricule-cerveau afin d'évaluer la sévérité de la dilatation des ventricules relativement à la taille du cerveau.



## ABSTRACT

New matrix-array ultrasound (US) probes allow neuroradiologists to acquire volumetric images almost instantly with no sweep of the region of interest. Compared to traditional 2D protocols, 3D US imaging decreases acquisition time without reducing image quality and could increase interpretation capabilities. Monitoring of the brain and lateral ventricles development is necessary especially in cases of premature birth, intraventricular hemorrhage (IVH) and surgical interventions. Significant ventricular dilatation is associated with some neurological disorders as well as lower scores on the Bayley scale of infant development and in some circumstances lower intelligence quotient (IQ). Furthermore, it is also associated with altered white matter development and abnormal volume of cortical gray matter. By monitoring the patients' lateral ventricular dilatation, it is possible to determine if this is a risk factor for their cognitive development or if a surgical intervention is necessary in serious situations.

If an abnormality is found with standard 2D US examinations, an MRI can be prescribed for a thorough examination. MRI is challenging with newborns due to immobilization issues, which requires most of the time sedation of the newborn. An alternative is to use recent matrix-array probes instead to perform non-invasive brain imaging through the fontanel. This will allow to perform volumetric analysis with an imaging method more accessible and less expensive than MRI. The project hypothesis is that it is possible to evaluate brain and ventricular development with the 3D US images and accomplish a series of quantitative volumetric measurements. The objective of this project is to validate the volumetric measurement of the 3D US images with the reference MRI and to develop a method to automatically extract the brain volume and segment the lateral ventricles in 3D US. The lateral ventricles volume is important to assess the progression of the dilatation before and after surgical interventions and to assess the severity of the dilatation.

First, MRI and 3D US images are acquired for an initial cohort of 12 patients and the lateral ventricles are segmented manually in both imaging modalities. A geometric method is also developed in order to estimate the brain volume which is not fully captured by the limited US probe beam. This method uses an ellipsoid to model the brain shape where its volume is calculated with the 3 ellipsoid semi-axes. This brain volume estimation is compared to the head circumference (HC) which is a widely used method in clinical practice to follow brain development, although there are limitations associated with this approach. Ventricular-brain volume ratio is also calculated to assess the severity of the ventricular dilatation relatively to

the brain size. A comparative study and statistical analysis are then undertaken to validate volumes obtained from 3D US images with those from MRI. Results show no statistically significant differences between the extracted MRI and 3D US volumes. Lateral ventricles have a near perfect correlation ( $r=0.999$ ) and there is an excellent correlation for the brain volume ( $r=0.988$ ). The difference in volume ratios was  $6.0 \pm 4.8\%$  compared to MRI. Those analysis are possible on newborns and infants until they are approximately 8 months old, which is the age where the fontanelle starts to close, reducing the acoustic waves propagation.

Secondly, the brain and lateral ventricles volumes are automatically extracted from the 3D US images. The brain volume is estimated with the same ellipsoid method after it has been aligned and stripped from the skull. The lateral ventricles were segmented on 13 patients using a multi-atlas registration pipeline with MRI images. Since this is a multimodal registration, a highly specific metric is used to register the MRI with the US images, the  $LC^2$  metric (Linear Correlation of Linear Combination). Then, the best registrations are selected for a label fusion but the  $LC^2$  alone doesn't allow to automatically select the best registrations between several MRI images. An area weighting term is combined with the  $LC^2$  in order to improve the affine registration and to compare the registration results between several MRI images. The area weighting term assigns a weight to each voxel of the projected ventricular area based on the position and intensity of the voxel on the US image. Indeed, the ventricular areas are divided in two areas, the fluid cavities which are hypoechoic and the plexus choroïd which is hyperechoic. These regions are used in the calculation of the weighting term. Two algorithms are tested for the label fusion, Majority Voting (MV) and STAPLE. Furthermore, the mesh is refined using deformable mesh model with an energy minimization process.

The segmentation results are encouraging (DICE:  $70.8 \pm 3.6$ , Mean Absolute Distance:  $0.88 \pm 0.20$ ) and the extracted volumes have no statistically significant differences with the manual segmentations. The brain volumes have a mean absolute error with MRI volumes of  $7.73\%$  and a good correlation ( $r=0.942$ ) when automatically segmented. As a comparison, the error was of  $3.12\%$  and the correlation excellent ( $r=0.988$ ) with the manual measurements. In addition, the automatically extracted lateral ventricles volumes have a good correlation ( $r=0.848$ ) with the manual segmentations and a mean absolute error of  $9.84\%$ .

The methodology and results presented in this thesis show new perspectives and tools to help evaluate the infants' brain development. This project demonstrates the potential of using new matrix-array US probes to assess brain and lateral ventricular volumes in newborns and infants which could be useful to facilitate monitoring of the lateral ventricles dilatation used for the macrocephaly diagnosis. Furthermore, it is possible to calculate the ventricular-brain volume ratio to assess the dilatation severity relatively to the brain volume.

## TABLE DES MATIÈRES

DÉDICACE . . . . .	iii
REMERCIEMENTS . . . . .	iv
RÉSUMÉ . . . . .	v
ABSTRACT . . . . .	viii
TABLE DES MATIÈRES . . . . .	x
LISTE DES TABLEAUX . . . . .	xiv
LISTE DES FIGURES . . . . .	xv
LISTE DES SIGLES ET ABRÉVIATIONS . . . . .	xvii
CHAPITRE 1 INTRODUCTION . . . . .	1
1.1 Éléments de la problématique . . . . .	1
1.2 Objectifs de recherche . . . . .	4
1.3 Plan du mémoire . . . . .	4
CHAPITRE 2 REVUE DE LA LITTÉRATURE . . . . .	5
2.1 Anatomie . . . . .	5
2.1.1 Crâne et fontanelle . . . . .	5
2.1.2 Cerveau et système ventriculaire . . . . .	6
2.2 Dilatation des ventricules et conséquences . . . . .	7
2.3 Évaluation du volume des ventricules latéraux et du cerveau pour les nouveau-nés . . . . .	9
2.4 Modalités d'imagerie . . . . .	11
2.4.1 Imagerie par résonance magnétique . . . . .	11
2.4.2 Imagerie ultrasonore . . . . .	12
2.5 Segmentation d'images médicales . . . . .	17
2.5.1 Segmentation basée sur les pixels . . . . .	17
2.5.2 Segmentation par contours . . . . .	18
2.5.3 Segmentation par région . . . . .	19
2.5.4 Segmentation par modèle . . . . .	21
2.5.5 Particularité de la segmentation sur ultrason . . . . .	22

2.5.6	Segmentation des ventricules latéraux en 3D US . . . . .	23
2.6	Théorie du recalage d'images médicales . . . . .	23
2.6.1	Types de transformation . . . . .	24
2.6.2	Optimisation . . . . .	27
2.6.3	Métrique de similarité . . . . .	28
2.7	Recalage multimodal 3D US-IRM . . . . .	31
2.7.1	Métrique basée sur l'information mutuelle . . . . .	32
2.7.2	Métrique basée sur la création de pseudo images . . . . .	32
2.7.3	Métrique basée sur la corrélation . . . . .	33
2.8	Fusion d'images . . . . .	35
2.9	Segmentation par maillages 3D déformables . . . . .	38
2.9.1	Stratégie de déformation . . . . .	38
2.9.2	Modèle déformable maillage de surface . . . . .	38
2.9.3	Minimisation d'énergie . . . . .	40
CHAPITRE 3	MÉTHODOLOGIE . . . . .	43
3.1	Analyse quantitative des volumes des ventricules latéraux et du cerveau des nouveau-nés extraits en US 3D . . . . .	44
3.2	Extraction automatique des ventricules latéraux et du cerveau en US 3D . .	45
CHAPITRE 4	ARTICLE 1 : VENTRICULAR MORPHOMETRY FROM 3D CERE- BRAL ULTRASOUND IN NEWBORNS AND INFANTS . . . . .	46
4.1	Abstract . . . . .	47
4.2	Introduction . . . . .	47
4.3	Materials and Methods . . . . .	50
4.3.1	Patient data . . . . .	50
4.3.2	Brain volume estimation . . . . .	51
4.3.3	Lateral ventricular segmentation . . . . .	53
4.3.4	Head circumference . . . . .	54
4.3.5	Statistical analysis . . . . .	54
4.4	Results . . . . .	54
4.4.1	Volumetric measurement comparison between MRI and 3D US . . . .	54
4.4.2	Brain volume & head circumference . . . . .	57
4.4.3	Ventricular brain volume ratio in 3D US . . . . .	58
4.5	Discussion . . . . .	59
4.6	Conclusion . . . . .	61
4.7	References . . . . .	62

CHAPITRE 5	ARTICLE 2 : DILATATION OF LATERAL VENTRICLES WITH BRAIN VOLUME IN INFANTS WITH 3D TRANSFONTANELLE US . . . . .	65
5.1	Abstract . . . . .	66
5.2	Introduction . . . . .	66
5.3	Materials and Methods . . . . .	67
5.3.1	Patient data . . . . .	67
5.3.2	Total brain volume estimation from 3D US . . . . .	68
5.3.3	Lateral ventricular segmentation . . . . .	69
5.3.4	Ventricles/Brain Volume Ratio . . . . .	71
5.4	Results . . . . .	71
5.4.1	Brain volume comparison between 3D US and MRI . . . . .	71
5.4.2	Lateral ventricles volume comparison between 3D US and MRI . . . .	72
5.4.3	Segmentation of lateral ventricles in 3D US . . . . .	73
5.4.4	Ventricular-total brain volume ratio in 3D US . . . . .	74
5.5	Conclusion . . . . .	74
5.6	References . . . . .	74
CHAPITRE 6	ASPECTS MÉTHODOLOGIQUES ET RÉSULTATS COMPLÉMEN- TAIRES . . . . .	76
6.1	Supplément sur le modèle de segmentation par fusion d'atlas . . . . .	76
6.1.1	Alignement et sélection du cerveau . . . . .	76
6.1.2	Initialisation et prétraitement . . . . .	77
6.2	Résultats complémentaires . . . . .	78
6.2.1	Sélection d'images pour la fusion . . . . .	78
6.2.2	Fusion d'images . . . . .	81
CHAPITRE 7	DISCUSSION GÉNÉRALE . . . . .	84
7.1	Métrique pour le recalage . . . . .	84
7.2	Limite du recalage . . . . .	86
7.3	Fusion d'images IRM . . . . .	87
7.4	Modèle déformable . . . . .	88
7.5	Validation . . . . .	89
7.6	Perspectives cliniques . . . . .	90
CHAPITRE 8	CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS . . . . .	91
8.1	Synthèse des travaux . . . . .	91
8.2	Limites de la solution proposée . . . . .	91

8.3 Améliorations futures . . . . .	91
RÉFÉRENCES . . . . .	93

## LISTE DES TABLEAUX

Table 4.1	Patient demographics of the first cohort with both MRI and 3D US images acquisitions. . . . .	51
Table 4.2	Comparison of lateral ventricular volumes between 3D US and MRI. . . .	55
Table 4.3	Comparison of brain volume measurements between 3D US and MRI. . .	56
Table 4.4	Comparison of ventricular brain volume ratios between 3D US and MRI. .	57
Table 5.1	Comparison in accuracy of the lateral ventricular segmentation methods from 3D US, based on Dice coefficients, mean absolute distance and Hausdorff distance. . . . .	73
Tableau 6.1	Comparaison des résultats de mesures $LC^2$ finales après le recalage affine de deux atlas . . . . .	78
Tableau 6.2	Comparaison des résultats de $LC^2$ finales après le recalage affine de deux atlas IRM . . . . .	79
Tableau 6.3	Comparaison des résultats de mesures de $P$ pour le choix du meilleur recalage des deux atlas . . . . .	80
Tableau 6.4	Comparaison de la réussite sur la sélection des 4 meilleurs recalages avec $P_{adj}$ et $LC^2$ . . . . .	81
Tableau 6.5	Résultat comparatif préliminaire avec 10 patients sur la fusion avec Majority Voting et STAPLE de trois ou quatre images IRM . . . . .	82
Tableau 6.6	Résultat comparatif préliminaire avec 12 patients sur la fusion avec Majority Voting et STAPLE de quatre ou cinq images IRM . . . . .	82

## LISTE DES FIGURES

Figure 2.1	Illustrations des plaques osseuses du crâne en vue axiale de haut. Adaptée avec permission de Baqué (2008) Ellipses. p.31 . . . . .	5
Figure 2.2	Tranche sagittale du milieu du cerveau afin de visualiser les ventricules. Adaptée avec permission de Baqué (2008) Ellipses. p.117 . . . . .	6
Figure 2.3	Images IRM des ventricules de patients (première cohorte du projet). À gauche le patient 2 avec un taille ventriculaire normale, à droite un cas pathologique d'hydrocephalie et de ventriculomégalie sévère. . . . .	8
Figure 2.4	Schéma des angles de transmission (réfraction) et de réflexion d'une onde acoustique selon l'angle d'incidence et l'impédance des milieux. Figure 10.1 de Prince and Links (2006) adaptée avec permission. . . . .	14
Figure 2.5	Illustration d'une sonde matricielle qui acquiert un volume pyramidal. Image tirée de Badano (2014) publié dans Scientifica, journal «open access» sous Hindawi Publishing Corporation . . . . .	16
Figure 2.6	Exemple d'un recalage par transformation affine appliquée sur une image IRM de cerveau. À gauche, l'image initiale. À droite, l'image avec une transformation affine qui a été appliquée. . . . .	25
Figure 2.7	Schéma d'une grille de contrôle de recalage Bspline « free form » déformable. À gauche, la vue coronale, sagittale, et axiale de l'image IRM. À droite, la même vue avec le maillage de points superposé. Adaptée avec permission de Deserno (2011). . . . .	27
Figure 2.8	Images des ventricules pour un patient de la première cohorte. À gauche l'image IRM, au milieu le gradient de l'IRM et à droite l'image échographique. . . . .	35
Figure 2.9	Schéma de classification des modèles déformables de segmentation basé sur leur représentation géométrique. Adaptée avec permission de Deserno (2011). . . . .	39
Figure 2.10	Surface géométrique modélisée à partir d'un maillage 3D des ventricules latéraux extraits d'une image échographiques. . . . .	39
Figure 3.1	Schéma de la méthode réalisée dans le projet . . . . .	45
Figure 4.1	On the left (1a), trans-fontanelle 3D ultrasound image acquisition with the X6-1 matrix-array transducer (Philips Healthcare). On the right (1b), the X6-1 matrix-array transducer . . . . .	51



Figure 4.2	Brain volume estimation using an ellipsoid fitting method based on skull gradient matching. On the left (2a) : axial view (2b) ; On the right (2b) : sagittal view (2c) . . . . .	52
Figure 4.3	Schematic illustration of the ellipsoid fitting process for brain volume estimation. On the left side (3a), the MRI image. On the right (3b), the US image. Point#1 is the upper corner position and Point#2 is the upper position approximating the height of the brain . . . . .	53
Figure 4.4	Sample lateral ventricle segmentation results. On the left, the 3D US image is depicted. In the middle, the MRI image is displayed. On the right, the 3D mesh from the US is shown . . . . .	54
Figure 4.5	Lateral ventricular volume comparison between MRI and 3D US with respect to age . . . . .	55
Figure 4.6	Distribution of brain volume measurements with respect to head circumference for (a) the first cohort with both MRI and 3D US% acquisition and (b) second cohort with only 3D US acquisitions . . . . .	58
Figure 4.7	Progression of (a) brain, (b) ventricular and (c) ventricular/brain volume ratio measurements based on 3D US . . . . .	59
Figure 5.1	(a) Ellipsoid fitting on the MRI axial view ; (b) Ellipsoid fitting on the MRI sagittal view ; (c) Ellipsoid fitted on the stripped brain in 3D US axial view ; (d) Ellipsoid fitted on stripped brain in sagittal view 3D US. Lateral ventricles are outlined in red. . . . .	69
Figure 5.2	Two examples of segmented lateral ventricles from 3D US with error maps of the distance between the ground truth and automatic segmentation. . .	73
Figure 6.1	L'orientation est déterminée selon le cadran (Nord, Sud, Est, Ouest) de $Centre_{crâne}$ par rapport à $Centre_I$ . . . . .	77
Figure 6.2	Vue axiale de la segmentation manuelle des ventricles latéraux sur 3D US pour le patient 5. À gauche, l'image source, à droite à l'image segmentée. .	80
Figure 7.1	Images des ventricles pour un patient de la première cohorte. À gauche l'image IRM, au milieu le gradient de l'image IRM et à droite l'image échographique. . . . .	85

## LISTE DES SIGLES ET ABRÉVIATIONS

Sigle français	description	Sigle anglais
US	Ultrason	US
IRM	Imagerie par résonance magnétique	MRI
VM	Ventriculomégalie	VM
LCS	Liquide cérébro-spinal	CSF
DMA	Distance moyenne absolue	MAD
3D	Trois dimensions	3D
CT	Circonférence de tête	HC
QI	Quotient intellectuel	IQ
TDM	Tomodensitométrie	CT
MAA	Modèle d'apparance actif	AAM
$CL^2$	Corrélation linéaire d'une combinaison linéaire	$LC^2$
RC	Ratio de corrélation	CR
HIV	Hémorragie intraventriculaire	IVH
VM	Vote majoritaire	MV
BOBYQA	«Bound Optimization BY Quadratic Approximation»	BOBYQA
STAPLE	«Simultaneous truth and performance level estimation»	STAPLE

## CHAPITRE 1 INTRODUCTION

### 1.1 Éléments de la problématique

Le système ventriculaire est une structure centrale dans le cerveau constituée de 4 cavités remplies de liquide cébrospinal (LCS) dont les plus grandes sont les ventricules latéraux. Une partie des cavités est tapissée par le plexus choroïde, une couche de tissu dense composée de cellules et capillaires dont le rôle est de produire le LCS. Pour un nouveau-né, plusieurs conditions anormales liées au LCS sont possibles et doivent être surveillées. En effet, les ventricules latéraux peuvent être dilatés en raison d'une trop grande production de LCS ou d'une mauvaise résorption. La dilatation peut également être causée par une hémorragie intra-ventriculaire (HIV), condition potentiellement dangereuse et plus commune aux nouveau-nés prématurés où il y a un saignement du cerveau qui pénètre dans le système ventriculaire. La ventriculomégalie (VM) est une condition relativement commune pour les nouveau-nés et est estimée à 1-2% des grossesses selon l'étude réalisée par Chiu et al. (2014). La VM est définie par un atrium du ventricule latéral qui possède une largeur de plus de 10 mm. Si la dilatation cause une augmentation de la pression crânienne, la situation peut devenir dangereuse et une intervention neurochirurgicale pourrait être requise.

Une dilatation des ventricules ne causant pas d'augmentation de pression crânienne n'est pas considérée dangereuse pour le patient, mais elle est tout de même associée à des effets négatifs sur le développement neurologique et cognitif du nouveau-né. La VM est associée à un développement neurologique et cognitif plus faible pour les nouveau-nés comme le démontre Gilmore et al. (2001a) et Bloom et al. (1997). Bloom et al. (1997) a démontré que les patients atteints de VM possédaient des index de développement du «Bayley Scales of Infant Development» plus faibles tandis que Gilmore et al. (2001a) a suivi de manière longitudinale les enfants à plus long terme (âgés entre 4 et 9 ans lors des tests), pour démontrer que la VM augmentait le risque de développer des troubles d'apprentissages et d'hyperactivité.

De plus, une dilatation similaire des ventricules à la naissance pour plusieurs nouveau-nés peut être accompagnée d'effets différents sur le développement du cerveau selon les circonstances. Pour des patients nés prématurément, une étude démontre que la dilatation des ventricules est accompagnée d'une diminution du volume du cerveau et de la matière grise corticale (Nosarti et al. (2002)) tandis que pour des patients nés à terme souffrant de VM modéré, une augmentation du volume intracrânien et de la matière grise corticale est mesurée (Gilmore et al. (2008)). Par conséquent, afin de mieux déterminer les conséquences de la dilatation lors du développement du cerveau, il serait pertinent de mesurer son volume et de

calculer le ratio volumique ventricule-cerveau afin d'évaluer la sévérité de la dilatation des ventricules relativement au volume du cerveau.

En clinique, l'US est fréquemment utilisé afin d'évaluer l'apparition d'anormalités sur le développement du cerveau des nouveau-nés en raison de ses nombreux avantages tels que l'absence d'irradiation, la possibilité d'acquérir des images en temps réel et sa grande accessibilité en raison de son faible coût et de sa facilité d'utilisation. L'US est normalement réalisé en 2D et si des anomalies sont trouvées, un examen IRM peut être prescrit afin de mieux évaluer les structures cérébrales. Cependant, l'IRM est difficile à réaliser pour les nouveau-nés en raison du requis d'immobilité qui se traduit régulièrement par l'utilisation d'un sédatif. De plus, l'IRM a une disponibilité plus restreinte en raison de son coût élevé et son temps d'utilisation. Par conséquent, une méthode avec un coût-bénéfice avantageux pour suivre le développement du cerveau des nouveau-nés comporterait beaucoup d'avantages pour un usage routinier en clinique. Récemment, les nouvelles sondes matricielles d'US permettent de réaliser des acquisitions de volumes sans balayage et de manière quasi-instantanée. De plus, l'US 3D permet de diminuer le temps d'acquisition par rapport à l'US 2D en ne faisant pas de compromis sur la qualité des images tel que démontré par Romero et al. (2014) et Kim et al. (2018), ce qui est en fait une alternative intéressante.

En clinique, la mesure de la circonférence de la tête (*Head circumference* HC) est régulièrement utilisée afin d'analyser le développement du cerveau. Celle-ci est une bonne mesure prédictive du volume du cerveau, mais possède également des limites. L'étude de Lindley et al. (1999) s'est penchée sur la pertinence du HC comme mesure prédictive du volume du cerveau mesuré par tomodensitométrie et a obtenu une corrélation de 0.55. En raison des difficultés et obstacles de l'utilisation de l'IRM pour les nouveau-nés, une méthode utilisant l'US 3D qui serait supérieure au HC pour évaluer le volume du cerveau permettrait une amélioration du suivi du développement du cerveau chez les nouveau-nés.

Une évaluation de la dilatation des ventricules et du ratio volumique ventricule-cerveau en US 3D est utile pour suivre le développement du cerveau des nouveau-nés plus vulnérables à des anomalies telles que dans des cas d'accidents ischémiques à la naissance ou de nouveau-nés, nés très prématurément. De plus, l'US 3D peut être utilisé pour suivre des cas pathologiques tels que des cas de macrocéphalie ou d'HIV et permettre un meilleur suivi grâce aux avantages de l'US 3D versus 2D et à l'accessibilité de l'US 3D comparée à l'IRM.

En effet, Kishimoto et al. (2016) ont étudié l'US 3D comme modalité d'imagerie pour évaluer l'HIV et une corrélation presque parfaite avec les volumes de l'IRM a été démontrée en plus de valider cette modalité comme outil de mesure pour évaluer les changements de volumes des ventricules suite à une intervention chirurgicale. Il a été également montré lors de l'étude

de Kishimoto et al. (2015), qu'un suivi de l'évolution de la dilatation des ventricules lors de cas d'HIV permet une meilleure décision pour une intervention chirurgicale qu'un simple seuil avec une mesure de volume, renforçant ainsi la pertinence d'un suivi de la progression de la dilatation, rendu possible avec l'US 3D.

Afin d'évaluer le volume des ventricules latéraux, des segmentations manuelles peuvent être réalisées par un expert, mais cette méthode requiert un temps considérable. Afin d'améliorer le processus d'évaluation, un algorithme de segmentation automatique est implémenté dans le cadre de ce projet. Pour l'évaluation du cerveau, le faisceau d'acquisitions de la sonde d'US 3D est plus restreint et ne permet pas d'acquérir le cerveau du nouveau-né dans sa totalité. Une méthode géométrique est alors implémentée afin d'estimer le volume total du cerveau. Un algorithme est proposé afin de segmenter le cerveau sur les images échographiques et la méthode géométrique développée peut alors être appliquée pour évaluer le volume total du cerveau. Le projet de ce mémoire porte donc sur la segmentation automatique des ventricules latéraux et sur l'extraction du volume des ventricules latéraux ainsi que du volume du cerveau. Ces deux mesures permettent de calculer le ratio volumique ventricule-cerveau.

La segmentation automatique sur des images échographiques est une tâche difficile en raison du contraste et de la résolution plus faibles des images US comparés à d'autres modalités ainsi que de la présence de nombreux artefacts sur les images. C'est pourquoi la segmentation requiert l'utilisation de plus d'informations que seulement les intensités de l'image US 3D. Ces défis nous ont motivé à proposer une méthode basée sur un recalage multimodal exploitant une série d'atlas de cerveaux pédiatriques.

Le recalage est un processus d'optimisation où une image est transformée géométriquement, dans ce cas-ci un atlas (image IRM), afin de superposer les structures anatomiques de celle-ci sur une image fixe, l'image d'US 3D. Dans ce projet, un recalage multimodal est implémenté entre l'US 3D et l'IRM. Le recalage multimodal est une problématique largement plus complexe qu'un recalage monomodal, en raison de la différence des principes physiques des deux modalités d'imagerie. Ainsi les mêmes tissus ou régions anatomiques peuvent avoir des intensités et textures différentes dans les deux images, complexifiant la tâche de recalage. Une métrique spécialisée dans le recalage IRM-US sera utilisée et le processus de recalage sera suivi d'une fusion entre les ventricules latéraux des meilleurs atlas recalés sur l'US 3D.

Finalement, le résultat de la fusion est converti en maillage afin de réaliser la segmentation. Les atlas ne peuvent prendre en compte totalement la grande variabilité anatomique des patients et c'est pourquoi le résultat est converti en maillage et un processus de déformation par minimisation d'énergie est réalisé afin de compléter la segmentation.

## 1.2 Objectifs de recherche

L'hypothèse principale du projet est la faisabilité de réaliser des analyses volumiques sur les images échographiques 3D de cerveau de nouveau-nés. Les sous hypothèses qui en découlent sont qu'il est possible d'extraire automatiquement le volume total du cerveau et des ventricules latéraux des nouveau-nés à partir d'images échographiques. La possibilité d'utiliser des images échographiques au lieu d'images IRM pour faire ces analyses constituerait un avantage pour le milieu clinique en raison de la facilité d'acquisition des images échographiques.

Les objectifs de la recherche sont :

1. Valider la faisabilité de réaliser des analyses volumiques sur les images échographiques avec les sous-objectifs suivants :
  - (a) Segmentation manuelle des ventricules latéraux sur les images échographiques 3D et IRM
  - (b) Comparaison statistique des volumes afin de valider la précision des mesures sur les images échographiques
2. Développer une méthode pour estimer le volume total du cerveau sur des images 3D US
3. Développer une méthode pour segmenter automatiquement les ventricules latéraux en 3D US avec les sous-objectifs suivants :
  - (a) Isoler le cerveau du crâne sur les images 3D US
  - (b) Proposer une méthode de recalage entre les atlas IRM et les images 3D US
  - (c) Sélectionner les meilleures images recalées et les fusionner
  - (d) Développer un algorithme de segmentation par maillages déformables

## 1.3 Plan du mémoire

Ce mémoire est organisé selon les sections suivantes. Le chapitre 2 présente la revue de la littérature incluant les informations sur l'anatomie, la physiologie du cerveau et du système ventriculaire et les principes physiques des deux modalités d'imagerie utilisées dans ce projet. De plus, les principes de base en recalage d'images et en segmentation sont abordés afin de bien comprendre le projet et de discuter de certains éléments clés de la méthodologie. Le chapitre 3 présente brièvement la méthodologie réalisée pour le projet. Les chapitres 4 et 5 incluent les articles scientifiques soumis dans le cadre de ce projet. Le chapitre 6 montre la méthodologie et les résultats complémentaires provenant de la méthode de segmentation et le chapitre 7 discute des différents aspects de la méthodologie et des résultats.

## CHAPITRE 2 REVUE DE LA LITTÉRATURE

### 2.1 Anatomie

Cette section décrira les éléments d'anatomie liés au projet principalement sur les plaques osseuses du crâne et le système ventriculaire du cerveau.

#### 2.1.1 Crâne et fontanelle

Le squelette cranio-facial est composé du crâne et de la face osseuse. La face osseuse représente la partie antérieure de la tête où sont les organes sensoriels et est décomposable en beaucoup de petits fragments d'os articulés ou soudés entre eux (sauf la mandibule). Quant au crâne, il est composé de huit os soudés. Comme le montre la figure 2.1, il y a deux paires d'os latéraux, les os pariétaux (9) et les os temporaux et quatre os médians, le frontal (5), l'ethmoïde, le sphénoïde et l'occipital (8). Lors de la naissance des nouveau-nés, les plaques osseuses du crâne ne sont pas encore soudées entre elles. La suture coronale (11) unit l'os frontal et les deux os pariétaux et la suture sagittale médiane (14) unit les deux os pariétaux. L'intersection de ces deux sutures s'appelle le bregma (15) et correspond à la fontanelle antérieure sur le crâne des nouveau-nés. La suture lambdoïde est entre les os pariétaux et l'os occipital (12) et sa jonction avec la suture sagittale médiane forme le lambda (16) et correspond à la fontanelle postérieure sur le crâne des nouveau-nés (Baqué (2008)).

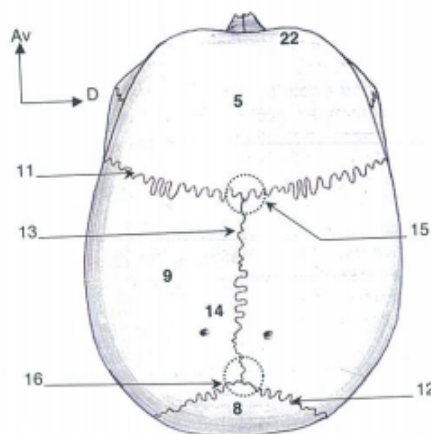


Figure 2.1 Illustrations des plaques osseuses du crâne en vue axiale de haut. Adaptée avec permission de Baqué (2008) Ellipses. p.31

### 2.1.2 Cerveau et système ventriculaire

Le système nerveux central est composé de deux parties, soit l'encéphale (cerveau) et la moelle épinière. Le cerveau et la moelle épinière sont entourés de trois membranes protectrices appelées méninges. La première membrane sur le cerveau est la pie-mère suivie par la couche du milieu, l'arachnoïde. Entre les deux, se situe l'espace subarachnoïdien où le liquide céébro-spinal (LCS) circule. La dernière couche est la dure mère. Situé dans le centre du cerveau, le système ventriculaire est constitué de quatre cavités soit les deux ventricules latéraux, un dans chaque hémisphère, le troisième ventricule dans le diencephale et le quatrième ventricule dans le rhombencéphale (partie postérieure du cerveau). Ces cavités sont toutes remplies de LCS et certaines sections de la membrane des ventricules incluent le plexus choroïde. Le plexus choroïde est un réseau dense de capillaires sanguins et de cellules épendymaires situé à l'interface entre la matière du cerveau et le LCS. Il est présent dans tous les ventricules et est principalement responsable de la production du LCS, mais occupe également des fonctions de filtration pour le LCS afin de maintenir un environnement optimal. La figure 2.2 montre une tranche du cerveau en sagittale avec les différentes sections du système ventriculaire.

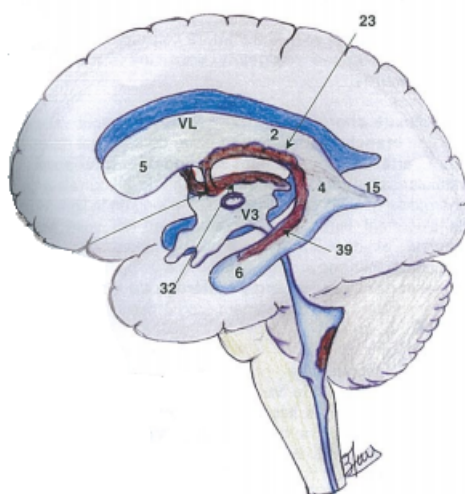


Figure 2.2 Tranche sagittale du milieu du cerveau afin de visualiser les ventricules. Adaptée avec permission de Baqué (2008) Ellipses. p.117

Les plus grandes cavités du système sont les ventricules latéraux et celles-ci sont constituées de trois extrémités ou cornes. La corne antérieure (5) est l'extrémité supérieure et antérieure du ventricule s'enfonçant dans le lobe frontal. L'extrémité est plutôt arrondie et elle ne contient pas de plexus choroïde. La corne inférieure (6) s'enfonce dans le lobe temporal. La corne postérieure (15) est l'extrémité s'enfonçant dans le lobe occipital, elle est très aplatie et marginale en volume. Les plexus choroïdes (39) tapissent en partie la corne inférieure et le



corps principal, constitué du corps horizontal (2) et de la partie centrale (4) des ventricules latéraux. Pour les nouveau-nés, la corne postérieure est quasi-inexistante et la corne inférieure est très aplatie et affaissée, la rendant difficile à distinguer.

L'épithélium du plexus choroïde, situé principalement dans les ventricules latéraux et dans le troisième ventricule, est responsable de la sécrétion du LCS. Le LCS est constitué à 99% d'eau et d'électrolytes et ne contient que très peu de protéines. Pour un adulte, le LCS occupe un volume d'environ 150 mL et est renouvelé tous les 3 à 4 heures. Après être sécrété, le LCS passe par le troisième et le quatrième ventricule avant d'écouler par les espaces subarachnoïdiens péricérébraux et d'être résorbé. S'il y a une surproduction du fluide par la plexus choroïde ou s'il y a un problème avec la résorption ou la circulation du LCS, une dilatation des ventricules peut être engendrée et causer des problèmes neurologiques.

## 2.2 Dilatation des ventricules et conséquences

Lorsqu'il y a une surproduction du LCS dans les ventricules ou s'il y a un problème avec la résorption, les ventricules latéraux vont alors se dilater. Selon la définition de Cardoza et al. (1988), si les ventricules latéraux ont une largeur de 10 mm ou plus dans la cavité centrale (atrium), ils sont définis comme un cas de ventriculomegalie (VM). Selon Chiu et al. (2014), la VM est relativement commune et est présente dans environ 1 à 2% des grossesses, mais bien qu'il peut y avoir des conséquences neurologiques, la vie du patient n'est généralement pas en danger. La dilatation devient dangereuse s'il y a une augmentation de la pression crânienne. En effet, une condition semblable à la VM est l'hydrocéphalie, où il y a une accumulation de LCS dans le cerveau, ce qui se traduit souvent par une augmentation de la pression crânienne. Tout de même plus rare, celle-ci est estimée à 1/1000 selon Munch et al. (2012). Une augmentation de la pression crânienne peut être dangereuse et des interventions chirurgicales peuvent être envisagées, telles que l'insertion d'un tube ou cathéter dans l'un des ventricules afin de drainer le surplus de liquide à l'extérieur du cerveau (ce processus est appelé « dérivation »). La figure 2.3 montre une comparaison d'images IRM de patients, un avec des ventricules de taille normale et un atteint de ventriculomegalie.

Au niveau neurologique, la VM est un facteur de risque pour un développement neurologique et cognitif plus faible, pour les nouveau-nés à terme comme le montre Bloom et al. (1997) et également pour ceux nés prématurément selon Miller et al. (2005). En effet, Bloom et al. (1997) ont étudié l'effet sur des nouveau-nés à terme. Ceux atteints de VM, comparés au groupe de contrôle, ont démontré des index plus faibles sur les tests de développement mental et de développement psychomoteur du « Bayley Scales of Infant Development ». Gilmore et al. (2001a) ont réalisé un suivi à plus long terme, et ont démontré que les nouveau-nés atteints

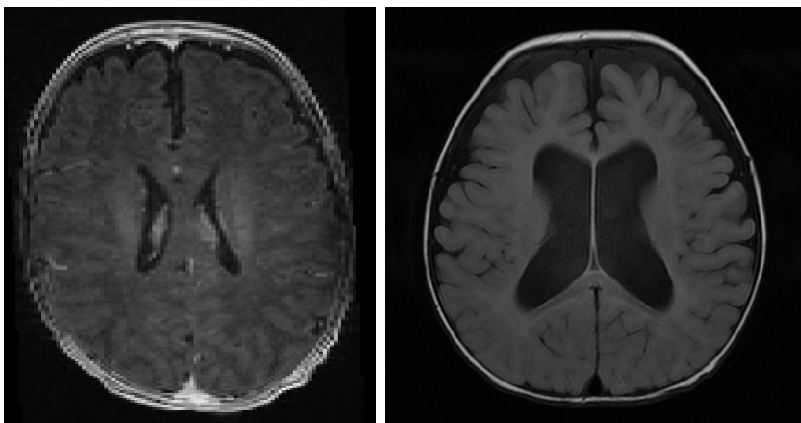


Figure 2.3 Images IRM des ventricules de patients (première cohorte du projet). À gauche le patient 2 avec un taille ventriculaire normale, à droite un cas pathologique d'hydrocephalie et de ventriculomégalie sévère.

de VM modérée (largueur de 10-15 mm) avaient une probabilité plus élevée de développer des troubles d'autisme, d'apprentissage et d'hyperactivité.

Miller et al. (2005) ont démontré que le risque de développement neurologique anormal est plus élevé, soit de 15% pour les nouveau-nés prématurés (âge médian :28 semaines). Ces développements anormaux incluent la VM, altérations de matière blanche et hémorragie intraventriculaire. Beck et al. (2010) ont démontré que l'occurrence d'une naissance prématurée n'est pas rare et varie selon la région du monde, elle est estimée à environ 10% en Amérique du Nord, alors qu'elle est plus faible en Europe ; à 6%. Pour un nouveau-né prématuré, le risque de VM est effectivement plus élevé et ses effets cognitifs et physiques peuvent continuer à plus long terme. En effet, Ment et al. (1999) ont comparé la performance cognitive entre un groupe contrôle et des patients atteints de VM pour des patients âgés de 4.5 ans, nés prématurément avec un poids faible. Les résultats montrent que ceux atteints de VM ont 55% de probabilité d'avoir un  $QI < 70$ , comparé à 13% pour le groupe de contrôle, ce qui fait de la VM le facteur le plus important pour un faible QI.

Au niveau physique, bien qu'il n'y ait pas de danger, la VM peut être associée à une augmentation significative de la matière grise corticale et d'un développement altéré de matière blanche (Gilmore et al. (2008)) tout comme une diminution de la matière grise corticale (Nosarti et al. (2002)). De plus, une même dilatation des ventricules peut être associée à des changements différents ou encore opposés pour le volume du cerveau et de la matière grise corticale. Nosarti et al. (2002) démontrent qu'en moyenne, des patients nés très prématurément ( $< 33$  semaines) ont à l'adolescence des ventricules plus larges tandis que plusieurs autres structures cérébrales sont de tailles réduites. En effet, les ventricules latéraux sont plus

larges de 42% tandis que le volume du cerveau est réduit de 6%, la matière grise corticale de 11.8% et les volumes de l'hippocampe gauche et droit sont réduits de respectivement 15.6% et 12.1%.

Ceci démontre que, bien que le suivi du développement du patient permet souvent d'améliorer la situation, des impacts à long terme restent également. Par contre, l'étude de Gilmore et al. (2008) démontre que pour des nouveau-nés à terme avec une VM modérée, ceux-ci ont un volume intracrânien plus large de 7.1% ( $p = 0.0063$ ) ainsi qu'un volume de matière grise corticale plus important de 10.9% ( $p = 0.0004$ ). De plus, des nouvelles données indiquent que des changements dans la région sous-corticale du cerveau seraient associés à des changements au niveau cognitif (Jernigan et al. (2011)).

### **2.3 Évaluation du volume des ventricules latéraux et du cerveau pour les nouveau-nés**

Pour les nouveau-nés, l'ultrason est une modalité utilisée couramment pour évaluer le développement du cerveau. L'ultrason est une modalité sécuritaire et non-invasive en plus d'être peu coûteuse, et permet d'acquérir des images en temps réel. La plupart du temps, des images en 2D sont acquises et l'interprétation est réalisée tranche par tranche, mais ceci limite les analyses volumiques quantitatives. Les récentes avancées technologiques permettent de faire des acquisitions volumiques en une seule acquisition (pas de balayage) grâce à la technologie des sondes matricielles. En comparant l'acquisition des images avec l'ultrason en 2D et 3D, il a été démontré que les sondes 3D permettent de diminuer le temps d'acquisition tout en évitant de faire des compromis sur la qualité d'image et le diagnostic associé (Romero et al. (2014)). De plus, Kim et al. (2018) obtiennent des conclusions similaires tout en démontrant que l'ultrason 3D peut permettre d'augmenter la confiance dans le diagnostic en raison de plusieurs mesures réalisées sur l'image.

L'IRM permet également de faire des acquisitions volumiques du cerveau des nouveau-nés, et ce avec une excellente résolution spatiale et contraste. Par contre, l'IRM reste difficile à réaliser pour les nouveau-nés en raison de la contrainte d'immobilité qui se traduit souvent par l'utilisation d'un sédatif. De plus, l'IRM est une modalité très coûteuse et l'acquisition prend un temps significatif, comparé à l'ultrason.

De plus, Gilmore et al. (2001b) ont déjà démontré la validité de l'ultrason pour mesurer le volume des ventricules latéraux, par comparaison à l'IRM. L'ultrason 3D peut donc être utilisé pour l'évaluation du volume des ventricules latéraux chez les nouveau-nés. Plusieurs situations requièrent une évaluation ou un suivi particulièrement chez les nouveau-nés prématurés

où les cas de VM sont plus fréquents. Une évaluation du volume des ventricules et du volume du cerveau permet de calculer le ratio ventricule-cerveau et d'évaluer le développement cérébral. L'évaluation de ce ratio peut également être utile dans les cas de macrocéphalie et d'incidents ischémiques.

L'évaluation est également utile pour des cas plus sévères comme le suivi après une neurochirurgie et des cas d'HIV. Une HIV est une condition plus commune aux nouveau-nés prématurés, où il y a un saignement dans le système ventriculaire du cerveau. L'utilisation de l'US 3D pour évaluer les ventricules des nouveau-nés souffrant d'hémorragie intraventriculaire a été validée par Kishimoto et al. (2016). Dans cette étude, les volumes des ventricules mesurés par l'US 3D ont une corrélation très élevée de  $r^2 = 0.99$ , mais également une sous-estimation de 13% avec les volumes de l'IRM. De plus, l'US 3D a permis de quantifier les changements de volumes suite à des interventions. En effet une corrélation de  $r^2 = 0.93$  entre le volume de liquide retiré et le volume pré et post opératoire démontre le potentiel de l'US 3D pour évaluer les changements de dilatation des ventricules. De plus, le potentiel clinique de l'US 3D a été étudié de manière plus exhaustive pour évaluer la progression de la dilatation des ventricules latéraux lors de l'étude de Kishimoto et al. (2015). Cette étude indique qu'un suivi de la progression de la dilatation serait un meilleur critère pour décider de réaliser une intervention, qu'un seuil direct de volume renforçant le potentiel de l'US 3D.

En effet, dépendamment de la sévérité, les ventricules peuvent s'élargir et s'étendre aux tissus environnants. S'il y a également une augmentation de la pression intracrânienne, cela peut être dangereux et une chirurgie pourrait être nécessaire. L'US 3D peut être utilisé en plus pour faire un suivi du volume des ventricules après la chirurgie.

Le suivi du volume du cerveau est également une mesure importante pour le suivi du développement des nouveau-nés. Normalement, celui-ci est mesuré par la circonférence du crâne (*Head circumference* HC); hors cette mesure a plusieurs limites. L'étude de Lindley et al. (1999) démontre que la circonférence du crâne est une bonne mesure prédictrice du volume du cerveau si  $HC < 33.5$  cm, mais que la mesure est peu représentative lorsque la mesure HC est entre 33 et 36 cm, où le volume du cerveau est plus constant. De plus, la corrélation entre les deux était faible à 0.55. L'échantillon était composé de 27 nouveau-nés avec un volume de cerveau moyen de  $333 \text{ cm}^3 \pm 78.3$  et une circonférence moyenne de  $33.5 \text{ cm} \pm 1.8$ .

## 2.4 Modalités d'imagerie

### 2.4.1 Imagerie par résonance magnétique

#### Principes physiques de l'IRM

L'IRM est une modalité d'imagerie sécuritaire qui ne produit pas de radiation (tout comme l'ultrason) et qui produit une image avec une bonne résolution spatiale et un niveau de contraste similaire à la tomodensitométrie (CT-scan).

Au niveau macroscopique, la magnétisation est représentée par le vecteur de magnétisation  $M = \sum_{spins} \vec{u}_i$ . En absence de champ magnétique, les moments magnétiques  $u$  sont aléatoires et la magnétisation résultante  $M$  est nulle. Par contre, lorsqu'un champ magnétique  $B_o$  est appliqué, les moments magnétiques des spins s'alignent dans la direction du champ, la région devient magnétisée. La fréquence de précession de ces spins est décrite par la fréquence de Larmor

$$f = \frac{\gamma}{2\pi} B_o \quad (2.1)$$

Sous l'influence de  $B_o$  pour une certaine période de temps,  $M$  va devenir parallèle à  $B_o$  et va rejoindre la valeur d'équilibre de  $M_o$

$$M_o = \frac{B_o \gamma^2 \hbar^2}{16\pi^2 kT} P_D \quad (2.2)$$

où  $k$  est la constante de Boltzmann,  $\hbar$  la constante de Planck et  $T$  la température.

Le vecteur magnétique  $M$  a deux composantes, une composante longitudinale  $\vec{M}_z$  qui est orientée dans la direction du champ magnétique et une composante transversale  $\vec{M}_{xy}$  orientée dans le plan orthogonal de la direction du champ magnétique.

Des impulsions de radiofréquences sont envoyées pour exciter les noyaux qui eux-mêmes émettent un signal en retour qui est capté et localisé grâce au gradient du champ magnétique  $B_o$ . Différentes séquences d'impulsions peuvent être utilisées dépendamment du tissu à imager et de l'application spécifique.

Par la suite, une fois les radiofréquences interrompues, le signal généré suite à la magnétisation du noyau ne dure pas infiniment et les spins retournent à leur état initial, c'est le phénomène de la relaxation. La relaxation mesure donc le temps pour que le spin retourne à l'état initial après l'excitation du signal de radiofréquence. Il existe deux types de relaxation : la relaxation transverse T2 mesure le temps pour que la composante  $M_{xy}$  retourne à son état initial ; la relaxation longitudinale T1 mesure le temps pour que la composante  $M_z$  retourne à son état initial.

Le contraste du tissu est influencé par les paramètres internes au tissu (densité de proton (Pd) , T1 et T2) et par les paramètres externes liés à l'application de l'excitation de radiofréquences, c'est-à-dire aux paramètres de la séquence d'impulsions utilisée. Les images pondérées T1 analysent le temps de relaxation longitudinale et les images pondérées T2 le temps de relaxation transverse. Des séquences de pulsations différentes sont utilisées dans ces deux cas, en raison des différences des propriétés physiques des deux phénomènes (Prince and Links (2006)).

## Application clinique

L'IRM possède un champ d'applications très vaste : il existe beaucoup d'applications neurologiques, mais également cardiovasculaires, gastro-intestinales, musculo-squelettiques et du système sanguin (angiographie). Dans certains cas spécifiques, un agent de contraste peut être utilisé. Au niveau du coût, une machine d'IRM est très dispendieuse variant entre environ 250 000\$ et 1 000 000\$, rendant son utilisation plus limitée. Au niveau du temps, un examen est assez long et dure généralement de 20 à 30 minutes, période de temps pour laquelle le patient doit demeurer complètement immobile. Pour les nouveau-nés, cet aspect est très contraignant et explique pourquoi un sédatif est régulièrement utilisé.

### 2.4.2 Imagerie ultrasonore

#### Principes physiques de l'imagerie par ultrason

L'imagerie par ultrason est une modalité utilisant les propriétés de transmission et de réflexion des ondes ultrasonores pour imager le corps humain. Les ultrasons sont des ondes acoustiques avec une fréquence plus élevée que le seuil détectable par l'oreille humaine, se situant entre 20KHz et quelques GHz. Les ondes acoustiques sont des ondes de pression se propageant avec des cycles de compression et d'expansion dans la matière. Dans le cas de l'imagerie, les ondes ultrasons sont créées à partir de transducteurs piézoélectriques et ont habituellement une fréquence entre 1 à 20Mhz. La réflexion de ces ondes sera captée et va créer une image des tissus. La vitesse de propagation du son dans la matière  $c$  est dépendante de la compressibilité  $\kappa$  et de la densité  $\rho$  où

$$c = \sqrt{\frac{1}{\kappa\rho}} \quad (2.3)$$

et l'impédance caractéristique est

$$Z = \rho c \quad (2.4)$$

Plusieurs phénomènes influencent la propagation de l'onde dans le tissu. Au fur et à mesure

que l'onde se propage, il y a un phénomène d'atténuation où l'amplitude de l'onde est réduite en raison de trois phénomènes. L'absorption, où l'énergie de l'onde est convertie en chaleur, la diffraction et la conversion de mode, qui est responsable de la conversion des ondes longitudinales en ondes transverses de cisaillement et ainsi de suite. L'amplitude de l'atténuation est écrite mathématiquement par

$$A_z = A_0 \exp^{-u_a z} \quad (2.5)$$

où  $u_a$  est le coefficient d'atténuation.

Lorsqu'il y a une interface entre deux milieux ou tissus différents, des phénomènes de réflexion et de réfraction influencent la propagation de l'onde. En raison du changement d'impédance acoustique  $Z$  à l'interface, une partie de l'onde est réfléchi (réflexion) et une partie est transmise (transmission). La réflexion est un phénomène important puisque c'est ce phénomène qui est responsable de la formation des images en imagerie par ultrason. Liée à l'impédance acoustique de chaque milieu, plus précisément à la différence entre ceux-ci et à l'angle d'incidence à l'interface des milieux, l'intensité de réflexion  $R_I$  est définie par

$$R_I = \frac{I_r}{I_i} = \left( \frac{Z_2 \cos \theta_i - Z_1 \cos \theta_t}{Z_2 \cos \theta_i + Z_1 \cos \theta_t} \right)^2 \quad (2.6)$$

et l'intensité de transmission  $T_I$  est

$$T_I = \frac{I_t}{I_i} = \frac{4Z_2 Z_1 \cos^2 \theta_i}{(Z_2 \cos \theta_i + Z_1 \cos \theta_t)^2} \quad (2.7)$$

où  $I_i$  est l'intensité incidente,  $I_t$  l'intensité transmise,  $I_r$  l'intensité réfléchi,  $Z_1$  l'impédance acoustique du milieu 1,  $Z_2$  l'impédance acoustique du milieu 2,  $\theta_i$  l'angle d'incidence,  $\theta_t$  l'angle de transmission. La figure 2.3 montre les angles de réfraction et réflexion d'une onde acoustique selon l'angle de transmission.

Plusieurs phénomènes physiques peuvent créer des artefacts en imagerie ultrasonore. D'abord, un phénomène d'ombrage peut être observé lorsqu'une région d'un tissu a une forte absorption ou réflexion, ce qui réduit significativement la propagation des ondes derrière la structure, créant une région très sombre. C'est un phénomène qui a plusieurs répercussions dont la plus commune est la difficulté d'imager derrière les structures osseuses. Des phénomènes de diffusion peuvent également altérer la propagation de l'onde acoustique dans le tissu. Si l'onde percute un petit objet ayant une impédance acoustique différente du tissu environnant, un phénomène de diffusion aura lieu où l'onde sera diffusée dans plusieurs directions à la suite de la collision et causant un artefact de texture. Un autre phénomène causant des artefacts est la réfraction. La réfraction est le phénomène où l'angle  $\theta$  de l'onde transmise est modifié en

raison du changement de milieu qui modifie également la vitesse  $c$  de propagation de l'onde. L'angle  $\theta$  de l'onde transmise est modifié selon l'équation :

$$\frac{\sin\theta_i}{\sin\theta_t} = \frac{c_1}{c_2} \quad (2.8)$$

Pour la réflexion, l'angle réfléchi est égal à l'angle incident :

$$\theta_i = \theta_r \quad (2.9)$$

La figure 2.4 montre un schéma des angles de réflexion et de transmission où le dernier est affecté par la réfraction de l'onde.

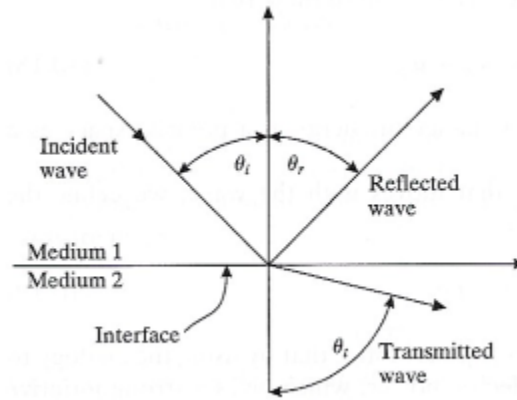


Figure 2.4 Schéma des angles de transmission (réfraction) et de réflexion d'une onde acoustique selon l'angle d'incidence et l'impédance des milieux. Figure 10.1 de Prince and Links (2006) adaptée avec permission.

La réfraction peut alors dévier l'angle de propagation de l'onde et si celle-ci est reflétée et retourne au transducteur, la position de l'intensité correspondante pourrait être erronée. Comme mentionné, la réflexion des ondes est responsable de la formation des images. Comme la réflexion est dépendante de la variation de l'impédance acoustique dans les couches des différents tissus, en théorie, l'intensité est plus faible dans des milieux plus homogènes et plus forte aux interfaces entre les différents tissus bien qu'il y ait toujours des petites inhomogénéités (Prince and Links (2006)).

Lorsque les ondes sont réfléchies dans les tissus, celles-ci retournent vers le transducteur et le phénomène inverse se produit où les ondes percutent le transducteur et font vibrer celui-ci qui transforme la vibration en pulsations électriques. Afin de créer une image numérique, le système doit calculer l'amplitude de l'onde ainsi que sa position en profondeur, basée sur le



temps de retour de celle-ci.

Différents modes d'ultrasons sont possibles. Le plus simple est le mode A (amplitude) où un seul transducteur produit une image basée sur la profondeur avec une ou plusieurs impulsions. Le mode B (brightness) crée une image par modulation de luminosité et utilise habituellement une ligne avec plusieurs transducteurs afin d'acquérir une image. Une autre manière est de déplacer le transducteur dans l'axe en produisant une succession d'impulsions. Le mode M (motion) est l'équivalent de créer un vidéo en ultrason où des successions d'impulsions A ou B sont envoyées. Une succession d'impulsions peut être utile pour évaluer, par exemple, le mouvement des battements du coeur.

Il est également possible de créer des images d'ultrason 3D, où un volume est acquis. Des images 3D peuvent être créées en bougeant manuellement ou automatiquement une sonde qui acquiert des images 2D et reconstruit une image 3D en connaissant la position d'acquisition de chaque image.

Il est également possible de ne faire aucun balayage comme c'est le cas des transducteurs matriciels tel que le X6-1 de Phillips, qui permettent l'acquisition de volume 3D avec une seule acquisition de manière quasi-instantanée. Traditionnellement les sondes d'ultrasons acquièrent des images 2D. La sonde contient plusieurs éléments piézoélectriques alignés en rangées. Les éléments sont contrôlés individuellement, et génèrent chacun une impulsion dans une séquence spécifique afin de créer un front d'onde acoustique cohérent. Les avancées en microélectronique ont permis de développer des sondes avec beaucoup plus d'éléments piézoélectriques qui peuvent également être tous contrôlés individuellement comme le montre Badano (2014). Alors que les sondes 2D peuvent avoir parfois jusqu'à 128 éléments, les sondes matricielles ont plusieurs milliers d'éléments (>3000) organisés dans une configuration de matrice. Chaque élément génère une impulsion ; le système contrôle les séquences afin de créer une cohérence de phase qui génère un front acoustique se propageant radialement. Une image volumétrique en forme de pyramide est acquit comme le montre la figure 2.5.

Cette miniaturisation permet à chaque élément piézoélectrique d'avoir également sa propre connexion. Un volume peut donc être acquis instantanément et avec une qualité d'image similaire aux sondes 2D en cohérence de phase et ayant un très bon contraste et une bonne résolution. La sonde X6-1 de Phillips possède 9212 éléments et utilise la technologie *PureWave* qui améliore la technologie piézoélectrique afin de permettre des transferts d'énergie plus précis et efficaces.

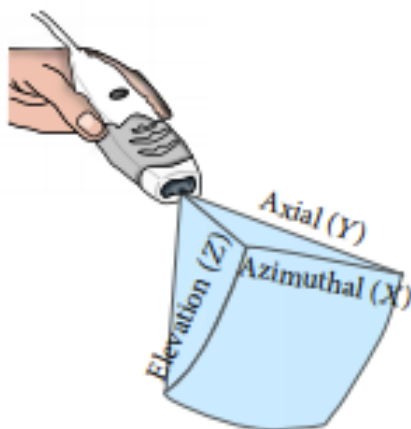


Figure 2.5 Illustration d'une sonde matricielle qui acquiert un volume pyramidal. Image tirée de Badano (2014) publié dans Scientifica, journal «open access» sous Hindawi Publishing Corporation

## Application clinique

L'échographie a plusieurs avantages au niveau clinique principalement au niveau de sa facilité d'utilisation. En effet, l'imagerie par ultrason est réalisée en temps réel et n'émet pas de radiation. Une machine d'ultrason est relativement peu coûteuse ce qui permet une grande utilisation dans les hôpitaux. Les principaux inconvénients de l'imagerie par ultrason sont au niveau de la résolution et du contraste qui sont plus faibles que d'autres modalités plus familières comme l'IRM ou le CT. De plus, il est très difficile d'imager les structures derrière les os ou l'air. En effet, l'air et les os ont une impédance caractéristique et un coefficient d'absorption très différents des autres tissus, limitant la propagation des ondes dans le corps dû à la réfraction et à l'atténuation des ondes dans le milieu.

Également, il y a une limitation avec la profondeur de pénétration des ondes acoustiques. Bien qu'une fréquence plus faible permette de pénétrer plus en profondeur dans les tissus (le coefficient d'atténuation varie selon la fréquence), une fréquence plus faible est également associée à une résolution plus faible, limitant ainsi certaines applications où la région d'intérêt à imager est en profondeur.

Grâce à sa sécurité et facilité d'utilisation, l'imagerie par ultrason a plusieurs champs d'applications. Elle est utilisée en cardiologie pour imager le coeur ou les valves du coeur et au niveau vasculaire en couplant avec l'effet Doppler pour imager le flux sanguin. Elle est utilisée en gynécologie et en obstétrique afin d'imager le fœtus pendant la grossesse. L'ultrason a également des applications en urologie et néphrologie afin d'imager les reins, la vessie ou la prostate. Grâce à sa facilité d'utilisation, elle a également des applications en interventions chirurgicales afin de suivre des outils ou d'imager des tissus d'intérêt pendant l'opération. De

plus, l'imagerie par ultrason pour le cerveau des nouveau-nés est possible grâce à la fontanelle antérieure (section 2.1). Cette espace entre les plaques pariétales et l'os frontal permet d'avoir une fenêtre acoustique afin que les ultrasons puissent passer. Il est donc possible d'imager le cerveau en temps réel, et ce sans médicament ni radiation. Ceci est principalement utilisé pour évaluer la dilatation des ventricules latéraux.

De manière générale, comme le contraste et la résolution en ultrason sont moins bons qu'en IRM, des analyses logicielles plus poussées et complexes sont souvent réalisées afin d'extraire les informations nécessaires et de faire des segmentations automatiques.

## 2.5 Segmentation d'images médicales

Lors de l'acquisition d'une image médicale, il y a habituellement une région d'intérêt à analyser afin d'avoir plus d'informations sur la forme ou le volume de cette région. Parfois une analyse visuelle directe ne suffit pas et des informations plus précises et quantitatives sont nécessaires, d'où l'intérêt de réaliser une segmentation. En clinique, cette segmentation peut être obtenue manuellement par un expert, mais cette procédure prend du temps d'où l'intérêt d'avoir des algorithmes de segmentation automatique. Cette section décrit les catégories principales pour les approches de segmentation automatique proposée en imagerie médicale.

### 2.5.1 Segmentation basée sur les pixels

Les segmentations basées sur les pixels analysent seulement l'intensité des pixels individuellement. C'est probablement la technique la plus simple, basée principalement sur les seuils de détection (threshold) ; elle n'analyse pas les relations entre les pixels et n'est pas une méthode globale de segmentation. En effet, en imagerie médicale, ces techniques sont rarement assez puissantes et, si utilisées, doivent être accompagnées d'un post traitement (Deserno (2011)). En effet, le seuil est approprié si la région cible a un niveau de gris et une luminosité uniforme en plus d'un arrière-plan hétérogène. Si l'intensité des pixels est déjà connue, un seuil statique peut être appliqué. Sinon un seuil adapté peut être utilisé, où celui-ci est calculé après avoir analysé l'image à segmenter. Une méthode populaire est la méthode de threshold dynamique de Otsu, (Otsu (1979)). La méthode d'Otsu calcule le seuil en se basant sur l'histogramme complet des intensités de l'image. Le seuil divise l'image en deux classes, de manière à ce que le seuil soit calculé pour minimiser la variance intra-classe et maximiser la variance inter-classe. La méthode d'Otsu a été améliorée plusieurs fois entre autres avec une segmentation multi seuils. Otsu est une méthode de seuil adaptable globale puisque l'histogramme de l'image au complet est analysé ; d'autres méthodes de seuils locaux où le même

processus est réalisé pour des régions individuelles de l'image sont également possibles. Une autre méthode est le « clustering » qui fonctionne particulièrement bien pour des images en couleur. Dans cette méthode, des clusters centraux sont initialisés puis un processus itératif est lancé où les pixels sont alignés à un centre et les centres recalculés jusqu'à convergence. Un algorithme populaire est le «k-means clustering».

### 2.5.2 Segmentation par contours

La segmentation par détection des contours se base sur le fait que des contours délimitent les différentes régions. Le processus se fait normalement en deux phases. La première phase est l'extraction des contours de l'image avec un opérateur basé sur la première ou deuxième dérivée. La deuxième phase est la jonction des contours, où les contours discontinus sont joints et si nécessaire, les contours faibles sont triés. Un filtrage gaussien est parfois nécessaire avant la détection des contours afin de réduire le bruit.

Afin d'extraire les contours, plusieurs opérateurs se basent sur les dérivées premières où le gradient est approximé, ce qui est le cas des filtres de Prewitt et Sobel. Ces algorithmes détectent les contours en passant des filtres de convolution sur l'image. Voici un exemple de masque 3\*3 du filtre Prewitt afin de détecter les contours en x :

$$G_x = \begin{bmatrix} -1 & 0 & 1 \\ -1 & 0 & 1 \\ -1 & 0 & 1 \end{bmatrix} \quad G_y = \begin{bmatrix} -1 & -1 & -1 \\ 0 & 0 & 0 \\ 1 & 1 & 1 \end{bmatrix} \quad (2.10)$$

L'amplitude du contour est alors déterminée avec :

$$G = \sqrt{G_x^2 + G_y^2} \quad (2.11)$$

et l'angle avec

$$\theta = \frac{G_y}{G_x} \quad (2.12)$$

Une version plus performante est le filtre de Canny, initié par Deriche (1987). Le filtre de Canny utilise la même détection par approximation du gradient, mais il utilise en plus un seuillage par hystérésis avec deux seuils en paramètres. L'algorithme va comme suit : 1) si le gradient est plus faible que le seuil le plus bas, le contour est éliminé, 2) si le gradient est plus fort que le seuil le plus élevé, le contour est conservé, 3) si le gradient est entre les deux seuils, il est conservé seulement s'il est connecté à un gradient déjà conservé.

La détection peut également être basée sur les dérivées secondes, c'est le cas de l'opérateur

laplacien où les contours sont mis au passage à zéro du profil de la seconde dérivée.

Par contre, il y a plusieurs limitations à ce type de segmentation. D'abord le contraste de l'objet doit être net et les algorithmes sont très affectés par la présence de bruit, ce qui réduit la performance de la segmentation. De plus en pratique, la détection de contours faibles non pertinents est difficile à éviter et cette technique doit souvent être jumelée à la détection par région (Sharma and Aggarwal (2010)).

### 2.5.3 Segmentation par région

Les techniques de segmentation par région se basent sur l'idée que les pixels définissant la région cible sont homogènes et ont donc une forte similarité en terme d'intensité. Dans les techniques de base de segmentation par région, il existe deux approches, par agglomération ou par division telles que présentées par Deserno (2011).

Dans les techniques d'agglomération, la segmentation commence à partir de points sources placés manuellement ou automatiquement et se propage dans l'image. Un critère de similarité pour les pixels est défini et à partir des points sources, la segmentation se propage de manière itérative dans les pixels voisins si le critère de similarité est respecté. Le résultat de la segmentation dépend du critère de similarité ainsi que du nombre et de la position des points sources.

Dans les techniques de division, c'est le contraire, alors que la segmentation commence avec l'image au complet et subdivise l'image ou la section de l'image en sous-régions quadrillées si celles-ci ne respectent pas le critère de similarité. Le processus continue jusqu'à ce que toutes les sous-régions respectent le critère de similarité. Souvent, la technique de « split and merge » peut être utilisée, combinant ainsi une partie agglomérative au processus de division. Cette technique va faire un processus de division en séparant chaque région en quatre sous-régions de manière quadrillée, mais en utilisant l'avantage de la technique agglomérative également. Une fois la sous-région divisée en quatre, deux ou trois sous-régions peuvent s'agglomérer ensemble avec le même critère de similarité. Ce processus continue jusqu'à ce qu'il n'y ait plus de « split and merge » possible.

Ces deux principes peuvent être utilisés directement ou encore comme bases pour construire des méthodes de segmentation plus complexes. D'autres familles de méthodes par segmentation de région existent. Les principales sont la « fuzzy connectedness », les « graph cut », les « watershed » et les « region growing level set ».

## Segmentation par extraction de textures

La segmentation par texture analyse également l'intensité des pixels comme la méthode par région. Par contre, la texture est plus axée sur l'arrangement spatial des différents pixels et l'extraction d'une répétition ou d'un mode associé à la région. L'analyse de textures peut être subdivisée en trois ou quatre catégories selon les sources. Selon Bharati et al. (2004), il existe quatre catégories soient l'approche structurale, statistique, par modèle (markov Random Field) et spectrale.

L'approche structurale extrait la composition et l'arrangement d'éléments de texture (texel) qui sont dans un certain mode de répétition. Cette catégorie fonctionne mieux pour des textures artificielles et est peu adaptée aux images biomédicales puisque les textures naturelles sont souvent plus chaotiques et moins ordonnées dans un mode de répétition.

L'approche statistique est une mesure quantitative de l'arrangement spatial des pixels. Elle est basée sur une extraction statistique d'un échantillon de l'image, statistiques qui sont de premier, deuxième ordre ou d'ordre plus élevé. Un algorithme populaire de cette catégorie est la matrice de cooccurrence (Albregtsen et al. (2008)). La matrice de cooccurrence est une matrice  $n * n$  où  $n$  est le nombre de niveaux de gris différents dans l'échantillon. L'élément  $P(i, j \mid d, \theta)$  représente le nombre de fois que les pixels de niveau  $i$  et de niveau  $j$  sont liés ensemble avec une distance  $d$  et une direction  $\theta$ . En application, celle-ci peut être très complexe avec des grosses et nombreuses matrices. À des fins pratiques, le nombre réel de niveaux de gris peut être réduit et le nombre de directions et de distances choisies va influencer également le nombre de matrices.

L'approche par modèle crée une modélisation d'un échantillon basé sur l'intensité pondérée du voisinage des pixels. Des algorithmes connus de cette catégorie sont les champs aléatoires de Markov (Markov Random Field) (Cross and Jain (1983)), ou les fractals. La texture basée sur les champs aléatoires de Markov décrit l'intensité d'un pixel par celui de ses voisins. En effet, un pixel sera décrit par la probabilité qu'il soit du niveau de gris  $x$  en se basant sur les niveaux de gris des pixels voisins, ce qui fait que les champs aléatoires de Markov sont parfois décrits comme une approche statistique (Deserno (2011)).

L'approche spectrale ou par transformation utilise une transformation spectrale pour extraire des informations dans le domaine fréquentiel de l'image. Une transformée de Fourier discrète (TFD) peut être utilisée pour convertir l'image dans le domaine fréquentiel et y extraire des informations sur l'amplitude de la transformée afin de trouver certaines composantes fréquentielles pour caractériser l'échantillon d'intensité. Le filtre de Gabor est reconnu comme ayant un fonctionnement similaire à la perception visuelle humaine, ce qui en fait un choix

avantageux pour extraire des textures. Les filtres de Gabor ont déjà été utilisés comme descripteurs de textures avec des images d’ultrason tel qu’avec l’étude réalisée par Xie et al. (2005) sur la segmentation du rein.

#### 2.5.4 Segmentation par modèle

La segmentation par modèle inclut les contours actifs, les modèles actifs de forme et d’apparence ainsi que les modèles déformables (Deserno (2011)). Le but est d’inclure dans le processus de segmentation de l’information sur la géométrie ou la forme du résultat final de la segmentation afin de mieux guider celle-ci. Cela permet d’obtenir un meilleur résultat qu’avec seulement les informations extraites des niveaux d’intensité des pixels de l’image.

Les modèles de contours actifs ou « snakes » par Kass et al. (1988) sont une approche par segmentation de contours partant d’une ligne constituée de points reliés entre eux. Cette ligne est déformée afin d’épouser les contours de l’objet dans un processus itératif de minimisation d’énergie. L’équation d’énergie est constituée de l’énergie interne qui garde la ligne lisse et régulière et de l’énergie externe qui pousse la ligne à épouser les contours de l’objet sur l’image. Les contours actifs ont évolué vers plusieurs applications plus complexes depuis leur création. En trois dimensions, des maillages déformables constitués de points reliés par des lignes et formant des cellules sont utilisés au lieu de lignes. Ces modèles déformables permettent de réaliser une segmentation en partant d’un modèle ou maillage initial qui représente grossièrement l’organe et de le raffiner par la suite en le déformant. Le modèle peut être initialisé manuellement ou provenir d’un recalage par atlas ; cette approche sera plus amplement discutée dans la section 2.9.

Les modèles de forme active (active shape models) se basent sur le fait que les organes ont une certaine variabilité entre les personnes tout en ayant une forme similaire qui peut être modélisée avec un modèle découlant de la forme moyenne et des modes de variation principaux. Introduits par Cootes et al. (1995), les modèles de forme active visent à créer un modèle afin de contraindre la segmentation seulement dans les variations permises du modèle.

Afin de construire un modèle, une banque d’images annotées avec des segmentations doit être disponible. Ces images peuvent être sous forme de volume ou de maillage dépendamment de l’application. Un modèle probabiliste est créé en recalant les images de la banque de données dans le même espace et en créant une représentation probabiliste de la variation entre les différentes images. Pour ce faire, une réduction du nombre de variable est réalisée avec l’analyse par composante principale afin d’extraire les principaux modes de variations des données. Une forme moyenne est créée et la matrice de covariance  $S$  est calculée et servira

pour les modes de variations :

$$\bar{x} = \frac{1}{N} \sum_0^{N-1} x_i \quad (2.13)$$

$$S = \frac{1}{N} \sum_0^{N-1} (x_i - \bar{x})(x_i - \bar{x})^T \quad (2.14)$$

où  $\bar{x}$  est la moyenne de l'échantillon,  $S$  est la matrice de covariance et  $N$  le nombre de formes dans l'échantillon. Afin de raffiner la segmentation, des informations sur la texture de la région peuvent également être incorporées, ce qui est le cas des « active appearance model » (AAM). Les AAM sont des modèles réalistes qui incorporent l'information sur la texture contenant le modèle moyen et les principaux modes de variation, en plus de la forme (Heimann and Meinzer (2009)).

### 2.5.5 Particularité de la segmentation sur ultrason

La segmentation sur des images US comporte certaines particularités, entre autres puisqu'elle est très influencée par la qualité des images US. L'imagerie par ultrason est sensible à la création d'artéfacts tels que des ombrages, textures de diffusion, atténuations... De plus, l'image est dépendante de l'orientation d'acquisition en raison du changement de l'angle d'incidence des ondes et des différentes interfaces entre les tissus. Plusieurs algorithmes ont été utilisés sur des images échographiques afin de détecter ou d'extraire des informations sur les tissus (Noble and Boukerroui (2006)). Pour les niveaux de gris, plusieurs modélisations des distributions statistiques ont été utilisées. Certaines distributions populaires telle la distribution gaussienne ont été utilisées; la distribution de Rayleigh a été également utilisée dans des méthodes de segmentation statistique, de type « level-set » et de détection de contours. La détection de contours par utilisation du gradient ou autres méthodes utilisant des dérivées a été également très utilisée, parfois combinée à des méthodes de filtrage pour réduire des effets d'artéfacts tels que les textures de diffusion. En raison des artéfacts et des bruits présents en ultrason, les mesures de dérivés d'intensités peuvent parfois être moins bien adaptées en comparaison à d'autres méthodes d'imagerie. Une alternative est d'utiliser l'information de phase afin d'analyser la forme du profil d'intensité plutôt que la magnitude de la dérivée. Par exemple, l'algorithme de la congruence par phase (« phase congruency ») permet de détecter des contours dans plusieurs applications où les informations de dérivées échouent et est particulièrement robuste face aux changements d'illumination et de contraste. Des descripteurs de textures de tout type (statistique, structurel, modèle, spectral) ont également été utilisés avec succès dans plusieurs applications.



### 2.5.6 Segmentation des ventricules latéraux en 3D US

Comme mentionné dans les sections 2.2 et 2.3, l'évaluation de la dilatation des ventricules latéraux pour les nouveau-nés est importante dans plusieurs contextes. La segmentation automatique de ceux-ci sur des images 3D US est donc un sujet d'étude actif. Qiu et al. (2013) a réalisé une segmentation avec de bons résultats (Dice 72.4% ; MAD 0.7 mm) bien que seulement sur un échantillon de quatre patients. L'algorithme a également besoin d'une initialisation manuelle où six marqueurs sont positionnés par l'utilisateur sur des positions anatomiques de références des ventricules, afin de réaliser un recalage rigide et affine avec un modèle 3D et l'image du patient. Par la suite, une déformation de la surface avec des contraintes géométriques et une optimisation convexe, est réalisée afin de finir la segmentation. Plus tard, Qiu et al. (2015) ont publié une étude plus extensive sur 58 patients avec de très bons résultats (coefficient de Dice 78.2% ; MAD (Mean Absolute Distance) 0.65 mm). La méthode est similaire, mais un algorithme de congruence de phase est utilisé pour la détection des contours et l'algorithme requiert encore une étape manuelle où l'utilisateur va marquer certains voxels à l'intérieur et à l'extérieur des ventricules. Finalement, Qiu et al. (2017) ont réalisé une segmentation automatique des ventricules latéraux sur 30 patients avec de bons résultats (Dice 76.7% ; MAD 1.0 mm). L'algorithme consiste en une segmentation par recalage multi-atlas et un modèle de déformation de surface. Le recalage est basé sur les contours détectés par la congruence de phase et une fusion des atlas sélectionnés est réalisée par STAPLE après le recalage déformable. Un processus de déformation par optimisation est ensuite accompli avec la sortie de la fusion. Les trois études mentionnées incluaient toutes des nouveau-nés atteints d'HIV. La différence est que les ventricules sont significativement plus dilatés comparés à un patient du même âge ou ayant le même volume de cerveau. Dans une autre étude, Sciolla et al. (2016) réussirent également la segmentation des ventricules latéraux, mais elle n'est pas complètement automatique et requiert une entrée de 3 points d'initialisation. L'algorithme performe un recalage suivi d'étapes de pré-traitement et de débruitage afin de générer une "feature map". Puis la segmentation est réalisée en deux sections, une pour la cavité de fluide et une pour la plexus choroïde.

## 2.6 Théorie du recalage d'images médicales

En segmentation d'images, et particulièrement avec des images échographiques, un recalage peut être utilisé afin d'améliorer la segmentation. En effet, en échographie, certaines régions peuvent être mal délimitées et difficiles à segmenter avec seulement les intensités des voxels. La segmentation peut alors utiliser un recalage d'une image IRM afin d'initialiser une forme modèle pour initialiser la segmentation. Cette section cherchera à expliquer la théorie géné-

rale du recalage d'images médicales. Dans le processus de recalage, l'objectif est d'aligner ou superposer deux ou plusieurs images ensemble, afin que les régions anatomiques locales correspondent entre les images. Le processus consiste à trouver la meilleure transformation géométrique à appliquer sur une des deux images (l'image qui bouge) afin que celle-ci soit superposée de manière optimale sur l'image fixe. Afin de vérifier si les images sont superposées, une fonction mathématique (métrique de similarité) quantifie la similarité ou la différence entre les deux images. Il s'agit donc d'un processus d'optimisation où l'optimisateur va trouver la meilleure transformation géométrique qui permet de minimiser (ou maximiser dans certains cas) la métrique de similarité (V. Hajnal and L.G. Hill (2001)).

### 2.6.1 Types de transformation

Le but du recalage est de trouver la transformation géométrique optimale à appliquer sur l'image transformable. Cette transformation peut être simple ou complexe et est caractérisée par un certain nombre de degrés de liberté. Le choix du type de transformation dépend de l'application, par exemple une structure rigide telle que les os pourrait se satisfaire d'un modèle rigide. Par contre, en pratique il y a de nombreuses applications qui nécessitent un recalage déformable; des tissus mous peuvent être déformés par une contrainte mécanique, la respiration du patient peut engendrer une déformation dans le torse ou encore un recalage entre deux patients différents requiert également un modèle déformable. Dans des cas de recalages complexes, des recalages par transformations rigides et affines sont souvent utilisés comme initialisation avant d'appliquer le recalage déformable.

#### Rigide

Une transformation rigide est composée d'une translation et d'une rotation ce qui nécessite six paramètres pour des images en trois dimensions, trois pour la translation et trois pour la rotation. La rotation d'un angle  $\theta$  dans une dimension est décrite avec une matrice  $3 \times 3$  et avec la multiplication des trois matrices (une dans chaque dimension), la matrice de rotation est obtenue. La transformation rigide peut s'écrire sous forme de matrice, où une matrice de rotation  $3 \times 3$  est jumelée à un vecteur de translation et s'écrit

$$T_{rigide} = \begin{bmatrix} r_{11} & r_{12} & r_{13} & t_x \\ r_{21} & r_{22} & r_{23} & t_y \\ r_{31} & r_{32} & r_{33} & t_z \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} x \\ y \\ z \\ 1 \end{bmatrix} \quad (2.15)$$

où  $t_x, t_y, t_z$  sont les coefficients de translation dans leur dimension respective et  $R_{i,j}$  sont les coefficients de la matrice de rotation.

### Affine

La transformation affine consiste en une transformation rigide avec une mise à l'échelle et un cisaillement en plus. Elle contient donc 12 degrés de liberté. Un cisaillement dans le plan (x,y) s'écrit sous forme de matrice à partir d'une matrice identité :

$$T_{\text{cisaillement}} = \begin{bmatrix} 1 & 0 & c_x & 0 \\ 0 & 1 & c_y & 0 \\ 0 & 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{bmatrix} \quad (2.16)$$

La transformation de mise à l'échelle peut être également montrée sous forme de matrice :

$$T_{\text{mise à l'échelle}} = \begin{bmatrix} s_x & 0 & 0 & 0 \\ 0 & s_y & 0 & 0 \\ 0 & 0 & s_z & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{bmatrix} \quad (2.17)$$

où  $S_x, S_y, S_z$  sont les facteurs de mise à l'échelle dans leurs dimensions respectives. Une transformation affine est une combinaison de rotation, translation, cisaillement et mise à l'échelle et peut donc s'écrire sous une matrice  $T_{\text{affine}}$  où

$$T_{\text{affine}} = T_{\text{cisaillement}} * T_{\text{mise à l'échelle}} * T_{\text{rigide}} * (x, y, z, 1)^T \quad (2.18)$$

La figure 2.6 montre l'atlas Fonov (2009) du BIC où une transformation affine a été appliquée.

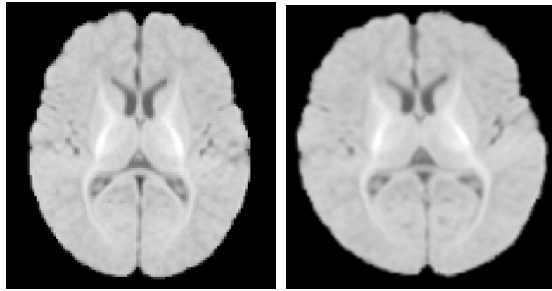


Figure 2.6 Exemple d'un recalage par transformation affine appliquée sur une image IRM de cerveau. À gauche, l'image initiale. À droite, l'image avec une transformation affine qui a été appliquée.

## Déformable

Les transformations rigides et affines comportent peu de paramètres et sont utiles pour les structures rigides (os) ou encore pour faire une meilleure initialisation avant un recalage déformable. La plupart des applications ont tout de même besoin d'un recalage déformable dû à la présence de tissus mous ou à l'utilisation d'une image provenant d'un autre patient. Les transformations déformables peuvent être caractérisées en deux catégories et celles-ci peuvent porter plusieurs noms ; ici elles seront désignées par les modèles non paramétrés et paramétrés.

Les modèles paramétrés comportent moins de paramètres que les modèles non paramétrés (qui en contiennent autant que le nombre de voxels) et sont principalement basés sur les modélisations par splines. Une spline est une courbe paramétrée polynomiale qui est définie en sous-parties. Dans un modèle de base avec les splines, la section de l'image cible est discrétisée en un groupe de points ou marqueurs et la transformation s'applique sur ceux-ci pour venir se superposer sur les points correspondants de l'image source. La transformation basée sur les splines permet de réaliser des déplacements déformables tout en étant lisse et continue entre les points.

Une sous-catégorie de splines est les « thin plates » splines. Ceux-ci sont basés sur les fonctions de base radiale, où le résultat est une combinaison linéaire de  $n$  fonctions de base (V. Hajnal and L.G. Hill (2001)). Habituellement dans ce modèle, chaque fonction de base a une influence globale ce qui peut rendre difficile de réaliser des déformations hautement locales. Une alternative est la déformation de forme libre (« free form deformation » ou FFD) où les transformations sont modélisées avec un maillage quadrillé de points sous-jacents à l'image. La déformation de ce maillage de points déforme à son tour l'image et permet de garder une déformation plus continue tout en réduisant le nombre de paramètres. Un des principaux avantages est que ce modèle permet des transformations locales ce qui offre plus de flexibilité. Un modèle efficace et populaire est une FFD basée sur les B-splines afin de réguler la grille de points. La figure 2.7 montre une grille de points superposés sur l'image afin de réaliser le recalage déformable basé sur les B-Splines.

Les modèles non paramétrés permettent de modéliser la transformation à chaque voxel et offrent plus de flexibilité tout en étant plus coûteux en temps et en complexité de calcul. Ils sont principalement associés au recalage élastique et au recalage fluide. Dans ces cas, l'objet est déformé comme un matériau élastique flexible, mais qui a une certaine force de résistance afin de garder sa forme initiale. En effet, la transformation est régie par deux forces, une force de régularisation et une force de déformation. La force de déformation pousse l'objet à se déformer selon les critères établis (par exemple vers les contours) tandis que la force

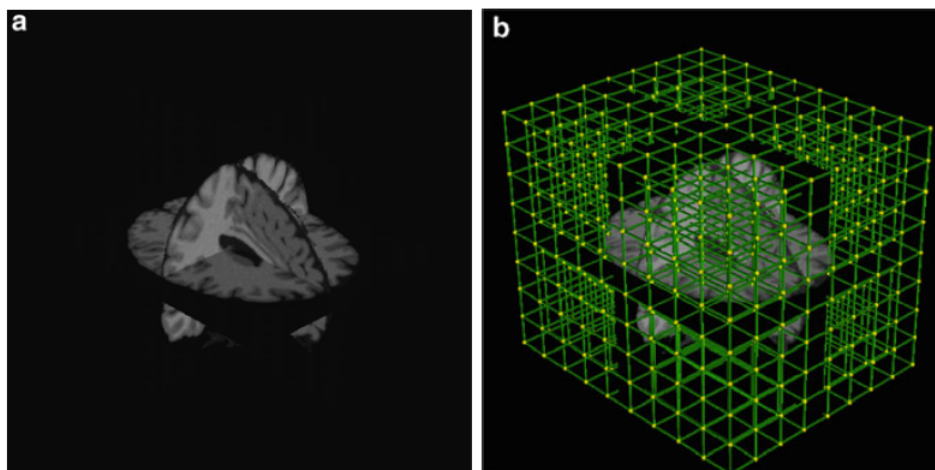


Figure 2.7 Schéma d'une grille de contrôle de recalage B-spline « free form » déformable. À gauche, la vue coronale, sagittale, et axiale de l'image IRM. À droite, la même vue avec le maillage de points superposé. Adaptée avec permission de Deserno (2011).

de régularisation agit comme la rigidité ou flexibilité de la déformation et pousse l'objet à garder sa forme initiale. La transformation optimale est trouvée avec la convergence vers l'équilibre de ces deux forces. Les modèles non paramétrés sont divisés en deux catégories, le petit modèle et le modèle large. Dans le petit modèle, la déformation est modélisée à chaque voxel dans un vecteur de déplacement spatial. Les modèles larges également appelés recalage fluide permettent d'accommoder des déformations plus permissives localement qui seraient contraintes autrement. La modélisation mathématique est similaire, mais elle utilise un champ de vitesse et non de déplacement en incorporant le paramètre temporel dans la résolution ce qui libère les contraintes de régularisation à travers le temps.

### 2.6.2 Optimisation

Habituellement, le processus de recalage est trop complexe pour être calculé directement et requiert un processus itératif réalisé avec une méthode d'optimisation. L'optimisateur cherche les paramètres qui sont associés à la valeur maximale ou minimale de la métrique, métrique qui mesure la différence ou la similarité entre les deux images. La métrique peut également inclure un terme qui permet de contraindre la déformation, ce terme est généralement absent ou non significatif pour les transformations rigides ou affines.

En recalage d'images, le choix de la méthode d'optimisation peut dépendre de plusieurs facteurs tels que la métrique, le nombre de paramètres (type de transformation géométrique) ou le temps de convergence. Plusieurs méthodes d'optimisation telles que la descente du

gradient, méthode de Newton, méthode quasi Newtonienne utilisent la ou les dérivées de la métrique. D'autres méthodes n'ont pas besoin de dérivées tels que la méthode de Powell (Powell (1978)) et BOBYQA (Powell (2009)).

La descente du gradient est la méthode la plus simple pour chercher un minimum avec la dérivée; l'algorithme cherche le minimum dans la direction où la fonction décroît le plus rapidement. Cette méthode converge lentement et pour des fonctions non quadratiques, elle peut atteindre des minimums locaux au lieu du minimum global. Une amélioration peut être d'ajouter des informations de dérivées secondes au processus. En effet, la méthode de Newton utilise la matrice Hessienne (dérivée de 2<sup>e</sup> ordre) afin de calculer la direction et le pas de recherche. Plusieurs algorithmes d'optimisation en recalage découlent de la méthode de Newton telle que la méthode de Gauss-Newton ou Levenberg-Marquardt (Moré (1978)). La méthode de Newton permet une meilleure convergence, mais le coût de calcul est plus élevé. Les méthodes quasi-newtoniennes utilisent également les informations sur la dérivée de 2<sup>e</sup> ordre, mais l'inverse de la matrice hessienne est approximée au fur et à mesure à partir du gradient afin de simplifier les calculs. Un algorithme populaire de cette catégorie est l'algorithme BFGS (Broyden-Fletcher-Goldfarb-Shanno). Une version à mémoire réduite a été implémentée sous Liu and Nocedal (1989) afin d'améliorer la convergence et la vitesse s'il y a une très grande quantité de paramètres ( $> 1000$ ).

Tel que mentionné plus haut, dans des cas où la dérivée de la métrique est non disponible ou trop complexe à calculer, des algorithmes d'optimisation tels que Powell ou BOBYQA peuvent être utilisés. La méthode de BOBYQA (Bound Optimization BY Quadratic Approximation) est une méthode de résolution qui résout des problèmes d'optimisation où les paramètres sont contraints dans une certaine région. Le processus emploie une approximation quadratique avec des points d'interpolation en trouvant à chaque itération, une solution approximative à un sous problème de région.

Dans toutes les méthodes d'optimisation, l'initialisation demeure importante. En effet, les paramètres de départ doivent être proches de ceux associés à la solution finale pour que l'algorithme converge vers la solution optimale.

### 2.6.3 Métrique de similarité

La métrique de similarité est la fonction mathématique qui va quantifier la similarité entre l'image déformée et l'image fixe. C'est cette fonction que l'optimisateur veut minimiser ou maximiser dans certains cas. Les métriques de similarité sont divisées en deux familles : 1) métriques iconiques et 2) métriques géométriques (Oliveira and Tavares (2014)).

## Métriques iconiques

Cette catégorie de métrique est basée sur les intensités des voxels et mesure directement la similarité des deux images en comparant les niveaux d'intensité de ceux-ci. Le choix de la métrique dépend beaucoup des modalités d'imagerie utilisées. En effet, comme les principes physiques des acquisitions d'images ne sont pas les mêmes, alors les régions anatomiques peuvent avoir des intensités différentes pour les mêmes tissus. Ces métriques peuvent servir pour des recalages monomodales où la fonction est plus linéaire en analysant les différences entre les intensités, telles que la méthode des différences des sommes au carré ou encore basées sur les corrélations entre les intensités telles que l'algorithme de la corrélation croisée. Elles peuvent également servir pour un recalage multimodal où la fonction peut être spécifique pour une combinaison de modalités comme Wein et al. (2013) l'est pour l'IRM-US ou encore général en étant basée sur la théorie de l'information avec notamment l'information mutuelle (Maes et al. (1997)).

Une des métriques la plus simple est basée sur les intensités avec la somme au carré des différences (SSD) :

$$SSD = \frac{1}{n} \sum (I_A(p) - I_B(q))^2 \quad (2.19)$$

où  $n$  est le nombre de voxels,  $I_A$  l'intensité pour l'image A et  $I_B$  l'intensité pour l'image B. Cette mesure est optimale si les intensités des images sont très similaires et diffèrent seulement en raison du bruit gaussien. Si les images n'ont pas les mêmes intensités, mais plutôt une relation linéaire entre les intensités, une alternative est une métrique basée sur le coefficient de corrélation entre les intensités comme la corrélation croisée. Cette métrique a plusieurs applications avec Cideciyan (1995) qui l'a utilisée pour effectuer un recalage entre des images de la rétine. Les transformations du recalage correspondent à l'ajustement qui donne la corrélation maximale entre différents descripteurs extraits de l'image. Ces métriques et leurs dérivés fonctionnent bien lorsque les mêmes régions anatomiques ont des intensités similaires ou des relations linéaires entre les intensités, ce qui est souvent le cas pour des images monomodales. Par contre, pour les images multimodales, les relations sont plus complexes et d'autres métriques sont nécessaires.

Pour les recalages entre images multimodales, une métrique couramment utilisée est l'information mutuelle. L'information mutuelle provient de la théorie de l'information et permet de mesurer comment l'information d'une image est partagée par l'autre image. L'information de l'image est mesurée par l'entropie Shannon-Wiener et est définie en terme probabiliste :

$$H(I_A) = - \sum p(a) \log p(a) \quad (2.20)$$

où  $p(a)$  représente la probabilité que la valeur du voxel de l'image  $I_A$  soit  $a$ . Comme l'information mutuelle mesure l'information partagée par les deux images, il est nécessaire de calculer l'entropie conjointe soit :

$$H(I_A, I_B) = - \sum \sum p(a, b) \log p(a, b) \quad (2.21)$$

où  $p(a, b)$  est la probabilité conjointe que le voxel de  $I_A$  soit  $a$ , et celui de  $I_B$   $b$ . L'information mutuelle est alors maximisée avec la formule :

$$IM = -H(I_A) + -H(I_B) - H(I_A, I_B). \quad (2.22)$$

L'information mutuelle analyse l'information partagée par les deux images, mais sans contrainte quant à la nature de la relation entre les intensités. Cela permet donc des fonctions ou relations moins contraignantes que les autres métriques utilisées pour le recalage monomodal.

Roche et al. (1998) ont utilisé les notions de statistiques afin de réaliser un recalage multimodal avec la métrique du ratio de corrélation (CR) en généralisant le coefficient de corrélation. Cette métrique est ensuite appliquée sur des recalages avec des combinaisons d'images T1-T2, CT-T1 et PET-T1.

Il est également possible de concevoir une métrique pour une combinaison spécifique de deux modalités d'imagerie. En effet, cette métrique peut être conçue en se basant sur les principes physiques des deux modalités et sur la relation spécifique entre l'intensité des pixels des deux images qui en découle. La combinaison US-IRM sera discutée dans la section 2.7.

## Métriques géométriques

L'autre catégorie de métrique est basée sur l'extraction de primitives géométriques. À partir des images, il est possible d'extraire des marqueurs (points spécifiques) ou encore des contours ou des surfaces. Ceci peut être fait manuellement ou automatiquement. En connaissant la correspondance entre les points des images, le recalage est effectué en minimisant la distance entre ces points. La distance euclidienne est couramment utilisée pour cette méthode, avec la formule :

$$D = \sqrt{\sum^n (x_i - y_i)^2} \quad (2.23)$$

où  $x_i$  et  $y_i$  représentent la position des marqueurs. Parfois, les points sont plus denses et nombreux ; il s'agit alors d'un nuage de points qui peut représenter une surface ou un autre objet. Un algorithme populaire est le *iterative closest point* (ICP) qui va minimiser la distance de chaque point du nuage avec le point le plus proche du deuxième nuage. Cet algorithme



fonctionne si la correspondance réelle du point est bien le point dans le deuxième groupe qui est le plus proche.

Des primitives plus complexes peuvent également être extraites sous forme de courbe ou surface et utilisées dans un recalage.

## 2.7 Recalage multimodal 3D US-IRM

Le recalage multimodal comporte plus de difficultés que le recalage monomodal en raison du calcul de la similarité entre les images (métrique). En effet, lorsque la même modalité d'imagerie est utilisée pour les deux images, l'effet pour un tissu sera le même dans les différentes images. Par contre, pour un recalage multimodal, comme les principes physiques derrière les modalités d'imagerie ne sont pas les mêmes, le même tissu peut être reflété différemment sur les deux images.

Le recalage US-IRM a beaucoup d'applications, puisque l'US est une modalité très accessible, mais son contraste et sa résolution sont limités tandis que l'IRM est une modalité de qualité supérieure, mais moins accessible. Le recalage d'une image IRM sur une image échographique permet donc d'augmenter l'information sur certains détails et sur la délimitation de tissus ce qui par conséquent, augmente le potentiel d'interprétation réalisé à partir de l'image d'US. Une application commune du recalage US-IRM est lors d'une intervention médicale où une image IRM, ou un modèle 3D provenant d'IRM, est recalée sur l'image échographique. Plusieurs études ont travaillé sur le recalage US-IRM dans ce contexte. En effet, l'US, en raison de sa facilité d'utilisation, sa sécurité et son faible coût, est une modalité de choix pour des interventions guidées par imagerie, par exemple pour le diagnostic et le traitement du cancer de la prostate. Pour le cancer de la prostate, plusieurs méthodes de recalage utilisent également des méthodes avec marqueurs et qui sont semi-automatiques au lieu de métriques sur l'intensité des voxels. Par exemple, Mayer et al. (2016) a réalisé un recalage en brachythérapie entre une image IRM et une image échographique d'une sonde transrectale. La méthode extrait les contours et les modélise avec des marqueurs qui sont utilisés dans un recalage ICP («Iteratif Closest Point»). La méthode est semi-automatique et requiert un clic de l'utilisateur en plus de permettre des modifications manuelles. Par contre, cette méthode est basée sur l'extraction de primitives et la section suivante portera sur les métriques iconiques appliquées au recalage US-IRM.

### 2.7.1 Métrique basée sur l'information mutuelle

Telle que présentée dans la section 2.6.3, l'information mutuelle est une métrique très répandue pour le recalage multimodal. Elle évalue l'information partagée entre les deux images grâce à la mesure de l'entropie ce qui permet d'établir des relations plus abstraites et complexes entre les intensités des deux images. Le recalage multimodal entre l'IRM et d'autres modalités en utilisant l'information mutuelle a été utilisé maintes fois, principalement sur les combinaisons IRM-CT, IRM-PET et IRM-SPECT, mais très peu d'applications ont été réalisées avec l'information mutuelle pour la combinaison IRM-US comme le montre Plum et al. (2003).

Certaines études ont tout de même réalisé le recalage IRM-US en se basant sur l'information mutuelle avec succès. Ji et al. (2008) réalisent un recalage rigide avec l'information mutuelle normalisée entre une image IRM préopératoire et une image US intraopératoire. Cette méthode est utilisée dans un contexte de neurochirurgie afin de bien délimiter la tumeur cérébrale. Les images sont d'abord alignées avec un recalage basé sur des marqueurs et un système de suivi optique.

Une des limites de l'information mutuelle est que le calcul de la similarité est basé sur les intensités des voxels, associés individuellement entre les deux images. Donc la similarité ne prend pas en compte le voisinage des voxels, ce qui crée un manque de contexte dans l'analyse. Plusieurs études ont travaillé sur cette problématique. Rivaz et al. (2014) présente la métrique *CoCoMI* (Contextual Conditioned Mutual Information) pour un recalage déformable IRM-US dans un contexte de neurochirurgie. L'hypothèse de base est que les structures similaires dans l'image IRM auront une relation d'intensité similaire avec leurs structures équivalentes en US. La première étape est donc une analyse de voisinage où pour un voxel  $j$  dans l'image IRM, un voisinage de voxels qui a une grande similarité avec  $j$  est recherché. Les positions des structures similaires en IRM sont donc enregistrées et le calcul de l'information mutuelle entre les deux images est réalisé sur ces groupes de voxels.

### 2.7.2 Métrique basée sur la création de pseudo images

D'autres méthodes ont été développées pour le recalage US-IRM, mais requièrent un pré-traitement (par exemple un travail de segmentation) afin de créer une pseudo image US ou de faire ressortir des structures spécifiques de l'image IRM. En effet, Coupé et al. (2012) performant un recalage en utilisant seulement les structures hyperéchogènes de l'image IRM telles que les interfaces avec du liquide. Il y a donc un travail de segmentation réalisé sur l'image IRM avant le recalage.

De plus, Kuklisova-Murgasova et al. (2012) réalise le recalage d’une image de cerveau fœtal où l’image IRM est segmentée et transformée pour simuler une image échographique. La pseudo image échographique est simulée en se basant sur l’échogénicité des tissus et en négligeant les réflexions aux interfaces des tissus et les artéfacts.

Ces études requièrent un traitement ou une segmentation sur l’image IRM avant le recalage. Une métrique permettant de faire un recalage global directement sur l’intensité des voxels, sans prétraitement sur l’image IRM comporterait plusieurs avantages au niveau de l’utilisation et de l’exécution. De plus, l’information mutuelle n’est pas très spécifique à des utilisations en échographies et une métrique spécialement conçu pour des applications avec l’IRM et l’US serait très pertinente.

### 2.7.3 Métrique basée sur la corrélation

Roche et al. (2001) démontrent que l’information mutuelle basée sur l’intensité ou sur le gradient de l’IRM manque de robustesse et peut être dépassée en performance par le ratio de corrélation de Roche et al. (1998) ou la métrique de leur article, le ratio de corrélation bivariée. Dans le même ordre d’idées, Milko et al. (2009) démontrent que l’information mutuelle normalisée basée sur l’intensité et sur le gradient de l’IRM échoue à effectuer le recalage IRM-US et que le meilleur recalage est obtenu avec le ratio de corrélation, basé sur le gradient de l’IRM.

En effet, les métriques basées sur la corrélation semblent avoir beaucoup de potentiel avec des images échographiques. Rivaz et al. (2015) reprend le ratio de corrélation de Roche et al. (1998) mais l’applique localement afin qu’il soit invariable aux grands changements d’intensité et de luminosité présents dans les images échographiques. Cette métrique est nommée RaPTOR (Robust PaTch-based cOrrelation Ratio).

Roche et al. (2001) ont travaillé sur la combinaison spécifique de recalage IRM-US en transformant la métrique du ratio de corrélation de Roche et al. (1998), en ratio de corrélation bivariée et en ajoutant des informations de l’image IRM sur l’intensité et le gradient. L’étude démontre que cette métrique est plus robuste que l’information mutuelle basée sur les intensités ou sur le gradient. Le ratio de corrélation et ses dérivées, appliqués sur les intensités et sur le gradient de l’image IRM ont démontré beaucoup de potentiel. En effet, l’intensité des voxels sur l’image US, déterminée par la réflexion des ondes acoustiques, dépend de la variation de l’impédance acoustique dans les tissus. Une interface entre les tissus représentée avec un gradient sur l’IRM peut être affichée avec une ligne d’intensité plus élevée en US. Un même tissu qui devrait en théorie être homogène cause tout de même une réflexion des ondes en raison de la présence de petites inhomogénéités. A priori, la corrélation est logique

au niveau des principes physiques de l'échographie, bien que l'intensité de l'image IRM qui est liée au temps de relaxation des atomes du tissu soit difficile à corrélérer directement avec l'intensité des images US.

### Métrie $LC^2$

Dans Wein et al. (2008), une métrique appelée  $LC^2$  (Linear Correlation of Linear Combination) a été proposée. Cette métrique s'appliquait à la combinaison CT-US en reprenant les idées sur le ratio de corrélation. De plus, elle utilise les propriétés physiques associées aux modalités d'imagerie afin de simuler des images d'ultrasons à partir des images CT. Ce concept sera repris dans un contexte de neurochirurgie et appliqué à la combinaison US-IRM dans Wein et al. (2013). Ici, la  $LC^2$  se base sur le fait que les intensités de l'image d'US sont corrélées soit avec les intensités de l'IRM ou soit avec le gradient de l'IRM. C'est donc une combinaison linéaire de deux corrélations, une avec l'intensité de l'image IRM et l'autre avec le gradient de l'image. Comme Rivaz et al. (2015), la métrique calcule des valeurs locales de la corrélation puisque la combinaison des intensités et du gradient de l'IRM n'est pas nécessairement la même partout dans l'image. Initialement en 2D, Fuerst et al. (2014) continuent le travail sur la  $LC^2$  et réalisent une étude plus extensive où la métrique est appliquée sur des voisinages en 3D.

Ainsi, la combinaison des corrélations linéaires s'écrit avec la fonction suivante :

$$f(x_i) = \alpha * p_i + \beta * g_i + \gamma \quad (2.24)$$

où  $x_i$  est le voxel  $i$  dans l'image fixe d'ultrason,  $p_i$  est l'intensité de l'image IRM transformée du voxel correspondant à  $x_i$  et  $g_i = |\nabla p_i|$  la magnitude de son gradient. Les coefficients  $C = \alpha, \beta, \gamma$  sont calculés dans une région cubique  $\omega$  de taille totale  $m$  où chaque côté est défini par  $2 * n + 1$  où  $n$  est le nombre de voxels voisins ajoutés de chaque côté du voxel central. Par exemple, une extension de voisinage  $n = 3$  fera des côtés de 7 et  $m = 343$ . Pour la région  $\omega$ , les valeurs de l'image US et IRM avec les paramètres de corrélation sont donc représentées avec les matrices suivantes :

$$M = \begin{bmatrix} p_1 & g_1 & 1 \\ \dots & \dots & 1 \\ p_m & g_m & 1 \end{bmatrix} C = \begin{bmatrix} \alpha \\ \beta \\ \gamma \end{bmatrix} U = \begin{bmatrix} I(x_1) \\ \dots \\ I(x_m) \end{bmatrix} \quad (2.25)$$

où  $C$  est l'inconnu de l'équation  $M * C = U$ . Cette équation est résolue pour trouver  $C$  avec

la formulation du moindre carré en trouvant la pseudo inverse de  $M$  :

$$C = (M^t * M^{-1}) * M^t * U \quad (2.26)$$

Une fois les coefficients trouvés, la  $LC^2$  locale de la région  $\omega$  est calculée en incluant la variance de l'image d'ultrason afin de pénaliser l'importance dans le calcul final des régions plus homogènes. La formulation de la  $LC^2$  se base sur la différence au carré de l'intensité de l'ultrason et celle «simulée» par les coefficients et valeurs de l'IRM. Dans notre cas, la  $LC^2$  est minimisée de sorte que la  $LC^2$  locale est formulée :

$$LC_i^2(f, I) = \frac{\sum_{\omega} (I_{US}(x_i) - f(x_i))^2}{m * Var(I_{US}(x_i) | x_i \in \omega)} \quad (2.27)$$

et la  $LC^2$  globale est une moyenne pondérée de chaque  $LC^2$  locale par leur  $Var(I_{US}(x_i) | x_i \in \omega)$  respective. La taille de la région  $\omega$  fait varier la précision du recalage ainsi que le temps de calcul. Un bon choix selon Fuerst et al. (2014) semble être une taille de  $m = 343$ .

La figure 2.8 montre les ventricules latéraux sur l'image échographique et par IRM pour le même patient. De plus, le gradient de l'image IRM est affiché afin de réaliser la comparaison avec l'image US. La correspondance entre les intensités échographiques et les intensités de l'image IRM et de son gradient est bien visible particulièrement sur la partie postérieure avec la plexus choroïde ainsi que sur la pointe antérieure gauche.

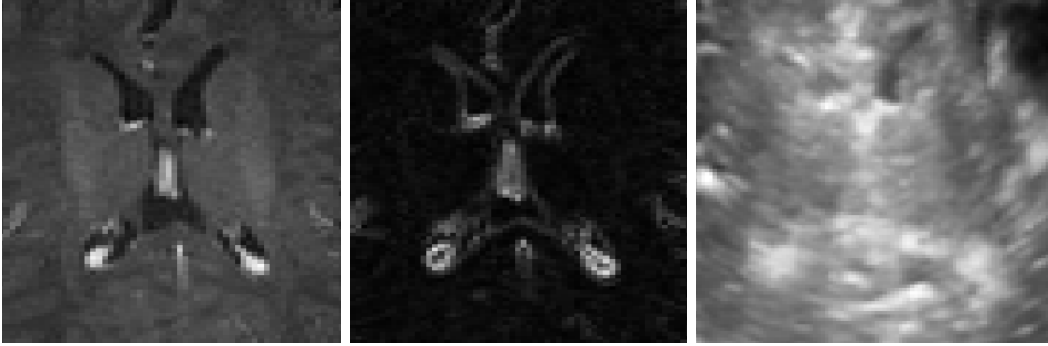


Figure 2.8 Images des ventricules pour un patient de la première cohorte. À gauche l'image IRM, au milieu le gradient de l'IRM et à droite l'image échographique.

## 2.8 Fusion d'images

Dans une méthode de segmentation par recalage d'atlas, il est rarement suffisant d'utiliser un seul atlas. Afin d'avoir une représentation complète, plusieurs atlas représentant différentes

variations possibles de la région sont fusionnés ensemble sur l'image cible. Une fois le recalage des atlas effectué, une sélection normalement basée sur les résultats de la métrique est réalisée. Puis une fusion avec les atlas choisis doit être réalisée afin d'avoir une représentation de la région cible.

Comme démontré par Rohlfing et al. (2004), de meilleurs résultats de segmentation sont obtenus en réalisant un recalage multi atlas suivi d'une étape de fusion basée sur une règle de décision. Cette méthode est supérieure à un recalage d'une seule image, et ce même si cette image est une représentation moyennée ou choisie comme étant la plus pertinente dans une base de données. Une des techniques les plus simples de fusion est le «majority voting» (MV) qui est basé sur le système proposé par Xu et al. (1992) pour la reconnaissance d'écriture manuelle. Le MV réalise un processus de vote avec toutes les images binaires des différentes images représentant la région d'intérêt. Le principe est simple : pour chaque voxel, si une majorité d'images l'inclut dans la région, alors le voxel est inclus dans le résultat de la fusion. Le MV considère toutes les images de façon égale, ce qui peut être un désavantage si une ou deux images sont plus pertinentes que les autres. Par le principe du vote, des images plus différentes des autres sélectionnées dans l'échantillon risquent d'être moins représentées dans l'image de sortie, ce qui peut être également un désavantage.

Une autre alternative est d'inclure une pondération pour chaque image dans le processus de vote, méthode connue sous le nom de «weighted voting» introduit par Artaechevarria et al. (2008). Cette méthode a été initialement utilisée avec un poids global pour chaque image basé sur le résultat de la métrique. Par la suite, des pondérations locales sont apparues pour prendre en compte la variabilité du résultat selon chaque section de l'image. Par exemple, Artaechevarria et al. (2009) démontrent qu'une meilleure fusion d'images IRM du cerveau est obtenue avec des poids locaux plutôt qu'avec des poids globaux. Ceci est particulièrement vrai pour des régions avec des contrastes élevés. Les pondérations peuvent être calculées selon diverses méthodes telles que par une corrélation croisée. D'autres méthodes plus complexes ont été réalisées afin de trouver les pondérations optimales. Par exemple, Khan et al. (2011) utilisent une technique d'apprentissage supervisée pour définir des poids locaux qui sont basés sur une combinaison linéaire des différences entre les voxels.

Une autre catégorie de méthode de fusion comprend des modèles probabilistes. Un des algorithmes les plus populaires de cette catégorie est STAPLE proposé par Warfield et al. (2004). STAPLE est une abbréviation de «Simultaneous truth and performance level estimation» est un algorithme qui analyse différentes segmentations de la même région et calcule une estimation probabiliste de la segmentation réelle de celle-ci, qui est encore inconnue. STAPLE peut être appliqué à des images cliniques segmentées manuellement ou automatiquement par un

algorithme. Le calcul est réalisé en trouvant une mesure de performance pour chaque segmentation et en trouvant la combinaison optimale pour fusionner les segmentations. L'algorithme produit une image de la segmentation avec une probabilité pour chaque voxel de faire partie de la segmentation. Cet algorithme peut donc être utilisé dans un processus de fusion pour un recalage multi-atlas. Par la suite, une image binaire peut être créée en segmentant au-dessus d'un seuil de probabilité, ou encore, l'image probabiliste peut être utilisée directement dans un processus de segmentation en réalisant une déformation basée sur la carte des probabilités. STAPLE a l'avantage de moins ignorer des images différentes de l'échantillon, contrairement au MV, ce qui peut être un avantage si la région a effectivement une forme qui démontre des caractéristiques non-conformes.

STAPLE est très performant lorsque comparé à d'autres méthodes de segmentation. Par exemple, Gholipour et al. (2012) ont utilisé une approche de segmentation multi-atlas pour segmenter les ventricules latéraux sur des images IRM du cerveau du fœtus. En comparant différentes méthodes de fusion pour l'échantillon, STAPLE donne de meilleurs résultats que le vote majoritaire (MV), le vote pondéré local (local weighted voting) et le vote pondéré local normalisé (local weighted voting with intensity normalization).

Certaines études récentes ont démontré que leur méthode de fusion surpassait STAPLE dans leur application. Par exemple Wang et al. (2013) a développé la méthode de « Joint label fusion ». Cette méthode améliore le procédé de vote par poids en adressant la limitation que des poids sont calculés indépendamment et que des atlas différents peuvent créer des erreurs similaires. Les poids sont alors calculés en minimisant l'erreur totale associée à la fusion de la région en modélisant la probabilité jointe que deux atlas réalisent une erreur de segmentation à un voxel spécifique. Par contre, cette méthode fut créée avec des images IRM et serait moins directement applicable à l'ultrason. La probabilité est calculée en comparant l'intensité des voxels de la paire d'atlas et de l'image cible et la relation devrait être modifiée pour des images échographiques. La méthode a été validée par la segmentation de l'hippocampe dans des images IRM du cerveau et les résultats de leur échantillon, mesurés avec le coefficient Dice, sont supérieurs à ceux obtenus par STAPLE.

Une autre approche démontre des résultats excellents : Benkarim et al. (2016) proposent une approche probabiliste en prenant en compte la confiance de la segmentation à chaque point. La plausibilité maximale est estimée en modélisant la relation entre l'apparence de l'image et les erreurs de segmentation. Les atlas sont recalés entre eux afin d'estimer les erreurs de segmentation et d'accorder une estimation de la confiance à l'atlas. Basée sur la mesure de Dice de segmentation de structures sous corticales d'image IRM de cerveau, leur méthode de fusion donne des résultats similaires à la « joint label fusion » et supérieurs à STAPLE.

## 2.9 Segmentation par maillages 3D déformables

Dans une stratégie de segmentation par recalage multi-atlas, il est rarement suffisant d'arrêter après la simple étape de fusion. En effet, la fusion permet d'obtenir un bon modèle approximatif de la région cible, mais il est difficile de prendre complètement en compte la grande variabilité individuelle des patients avec seulement les atlas. C'est pourquoi le recalage d'atlas est souvent combiné à un modèle déformable. Dans cette perspective, la sortie de la fusion est transformée en maillage et devient le modèle de départ pour une étape de déformation élastique afin de mieux épouser les contours réels de la région cible.

### 2.9.1 Stratégie de déformation

Comme mentionné dans la section 2.6.1 sur les transformations déformables, il existe deux grandes catégories de déformations. La première consiste à appliquer une transformation à l'espace sous-jacent au modèle. Un exemple est les B-splines où la transformation est appliquée à chacun des points d'une grille sous-jacente à l'image. Cette approche permet de déformer l'image en gardant une continuité dans les régions et contours. Cette technique est surtout utilisée pour des recalages d'images, mais elle est également applicable pour des modèles géométriques. La deuxième méthode consiste à déformer le modèle en appliquant une transformation directement à chaque sommet ou point d'un modèle. Cette méthode permet plus de flexibilité au niveau de la déformation, mais elle comporte aussi significativement plus de paramètres, puisque chaque sommet du maillage est un paramètre à optimiser.

### 2.9.2 Modèle déformable maillage de surface

Les modèles déformables proviennent de l'idée de base des « active contours » (Kass et al. (1988)), où une courbe est déformée via un processus de minimisation d'énergie afin d'épouser les contours d'un objet. Ce concept peut être généralisé pour les surfaces (Metaxas and Terzopoulos (1991)) et être appliqué en trois dimensions. La représentation des modèles peut être soit continue (courbe paramétrée) ou discrète (via des points). Afin de générer des modèles complexes en trois dimensions, un modèle discret est plus régulièrement utilisé en raison des difficultés de paramétrer un tel modèle en continu. Plus spécifiquement, un maillage discret peut être adopté pour modéliser la surface de la région cible. La surface est alors modélisée avec des points et des arêtes liés en cellules et peut être représentée par des maillages triangulaires ou encore par des « simplex mesh ». La figure 2.9 montre une classification des modèles déformables selon leur géométrie (discrète ou continue).

Les maillages triangulaires sont régulièrement utilisés pour représenter des maillages de vo-



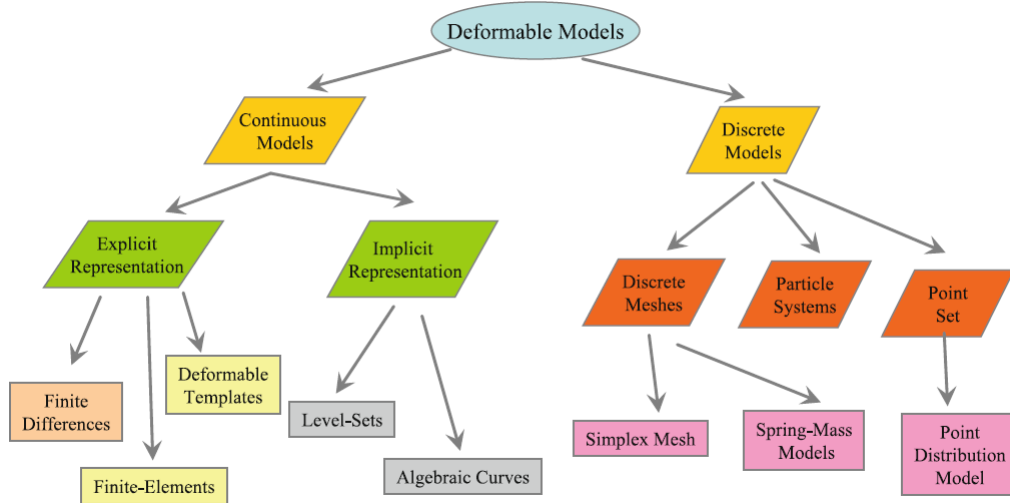


Figure 2.9 Schéma de classification des modèles déformables de segmentation basé sur leur représentation géométrique. Adaptée avec permission de Deserno (2011).

lume. Le maillage représente la surface du volume où ces cellules sont en triangles et chaque arête est partagée par deux cellules. Les points sont donc liés à plusieurs cellules et gardent la même connectivité dans la déformation. Une transformation sur un point affecte également plusieurs cellules. Les maillages sont utiles pour représenter des surfaces géométriques en 3D comme le montre la figure 2.10.

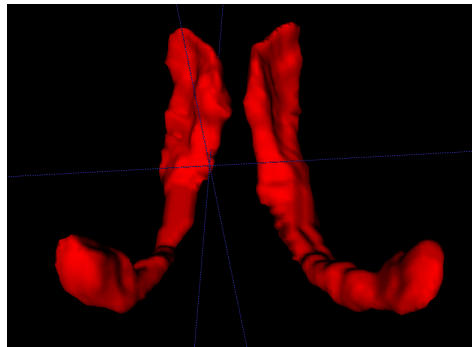


Figure 2.10 Surface géométrique modélisée à partir d'un maillage 3D des ventricules latéraux extraits d'une image échographiques.

Une généralisation dans une dimension arbitraire est modélisée avec l'introduction des simplex mesh par Delingette et al. (1992). Un simplex mesh est une représentation permettant de modéliser des surfaces manifolds de  $k$  dimensions ( $k = 2$  en 3D). Un triangle est représenté par un 2-simplex mesh, une ligne par 1-simplex et un sommet par un 0-simplex. De plus,

dans un k-simplex mesh, chaque sommet a une connectivité fixe et est associé à k+1 sommet.

### 2.9.3 Minimisation d'énergie

Le processus de déformation est un processus d'optimisation où une équation d'énergie est minimisée. La déformation optimale consiste en l'atteinte de l'équilibre entre deux forces, soit la force interne et la force externe comme le montre l'équation suivante :

$$E_t = \alpha * E_{int} + \beta * E_{ext} \quad (2.28)$$

#### Force interne

La force interne ou force de régularisation est la force qui fait une résistance à la déformation propre afin de conserver la forme initiale du modèle. Il y a deux types de force interne, la force faible ou de lissage et la force forte ou de forme (Deserno (2011)). La force de lissage ou faible tient à garder le maillage lisse et régulier, sans référence à une force spécifique, en analysant seulement les paramètres du maillage se déformant et plus précisément la continuité lisse de la surface. Ce type est adapté si aucune information de forme n'est disponible ou si la forme est plutôt générique et lisse, ce qui est le cas de plusieurs organes tel le foie par exemple. La force forte ou de forme agit pour que le maillage déformé garde la même forme qu'un maillage de référence ou que le maillage initial. Ce mode est utilisé lorsqu'il y a une connaissance géométrique de la forme désirée et si la région a une forme spécifique (par exemple les ventricules latéraux). Différentes formulations sont possibles en considérant que le maillage se déformant a le même nombre de triangles et la même connectivité. Par exemple, les paramètres de chaque vertex incluant les angles peuvent être comparés à ceux du maillage de référence en offrant une résistance lorsque le maillage est différent de l'initial. Ceci contraint la forme, mais en permettant la rotation, translation et mise à l'échelle. Une autre formulation est de pénaliser les différences de déplacements entre les sommets partageant une arête comme Vorontsov et al. (2017) utilisent. L'énergie interne peut être définie comme :

$$E_{ext} = \sum_k^N (\Delta V_i - \Delta V_j) \quad (2.29)$$

où  $i$  et  $j$  sont deux vertex partageant une même arête,  $N$  le nombre d'arêtes du maillage,  $k$  l'arête cible et  $\Delta V$  représente le déplacement pour un sommet entre le maillage initial et le maillage déformé.

## Force externe

La force externe est la force qui pousse la déformation du maillage pour que celui-ci se déforme de manière à superposer sa surface aux contours réels de la région à segmenter. Normalement, cette force se base sur une connaissance a priori des intensités de la région à segmenter et sur une détection des contours de la région cible. Le calcul de la force se fait en analysant les intensités de l'image pour chaque sommet, dans la direction normale à la surface du maillage (Deserno (2011)).

Il existe plusieurs possibilités pour la force externe. Une méthode simple est de se baser seulement sur les contours et de trouver le gradient le plus élevé dans la direction normale. Dans un contexte où la force doit être minimisée, la force externe est alors proportionnelle à la distance entre la surface et le gradient. Dans beaucoup d'applications, considérer uniquement le gradient n'est pas assez pour délimiter les contours de la région. Il faut alors ajouter de l'information sur les intensités de la région. Ainsi, la région à segmenter peut être caractérisée par un intervalle d'intensité ou un seuil d'intensité. La détection de la limite réelle de la région peut alors être réalisée avec une double condition. Le voxel doit posséder un  $I_{gradient} > I_{thresh_{gradient}}$  et doit correspondre au critère de la région ou avoir un voisin direct qui correspond au critère de la région. Une autre alternative est de générer une fonction de densité de probabilité contenant la probabilité pour chaque voxel d'être inclus dans la région cible. La fonction de probabilité peut être construite, par exemple, à partir d'une analyse de l'histogramme de la région et le voxel délimitant la région est déterminé en maximisant la probabilité des voxels intérieurs d'être inclus dans la région cible.

Comme mentionné dans la section 2.5.4, des modèles tels que les « active shape models » ou « active appearance models (AAM) » peuvent être créés à partir de banques de données de segmentation afin de guider et de contraindre la déformation du maillage. En effet, un AAM peut être utilisé pour calculer la force externe de l'algorithme de déformation. La texture moyenne et ces principaux modes de variation peuvent être incorporés dans le modèle de forme moyenne. Le profil d'intensité dans la direction normale du maillage est comparée avec le profil correspondant à la même position pour le modèle d'apparence de texture. La force externe cherche donc la limite de la région qui maximise la corrélation entre le profil d'intensité du maillage et celui du modèle de texture pour la même position.

Une autre technique avancée est d'utiliser des approches d'apprentissages machines avec des classificateurs telles que des réseaux de neurones ou des « Support Vector Machines » pour classifier les pixels des images tel que Pitiot et al. (2004) l'ont réalisé. Ces modèles de classification sont entraînés en extrayant des caractéristiques de textures des régions cibles des images d'entraînement. Pour les images à segmenter, les voxels sont classifiés à l'aide de

ces modèles de classification et une carte des probabilités d'être inclus dans la région cible est générée. La limite de la région réelle peut être posée à 50% afin de déterminer le contour et calculer la force externe.

En résumé, cette section a décrit la problématique clinique et les méthodes d'imagerie utilisés pour l'acquisition d'images du cerveau du nouveau-nés. Ensuite, les algorithmes et techniques de vision par ordinateur qui pourraient servir dans la réalisation des objectifs du projet ont été expliqués. Les prochains chapitres décriront la méthodologie réalisée pour l'atteinte des objectifs du projet.

## CHAPITRE 3 MÉTHODOLOGIE

Le chapitre 3 est consacré à la méthodologie utilisée pour la réalisation de ce projet. Cette méthodologie a fait en partie l'objet de quelques publications. Ces publications sont donc intégrées sous forme de chapitres à ce mémoire.

Les chapitres 4 et 5 montrent deux publications qui ont été soumises dans le cadre de ce projet de maîtrise. Le chapitre 4 soumis à *Pediatric Radiology*, présente la problématique et les améliorations qui sont possibles de réaliser avec la sonde d'US 3D. Une analyse volumique des ventricules latéraux et du volume du cerveau en comparant les volumes entre l'IRM et l'US 3D est discutée ainsi que le ratio volumique ventricule-cerveau qui permet une évaluation de la dilatation des ventricules relative à la taille du cerveau. Tous les volumes sont extraits manuellement dans le chapitre 4. Le chapitre 5 soumis à *MICCAI*, traite de la méthodologie pour extraire automatiquement les volumes des images échographiques présentées dans le chapitre 4. Le chapitre 5 reprend certains résultats du chapitre 4 et réalise des analyses volumiques comparatives entre les segmentations manuelles (3D US et IRM) et les extractions automatiques des images 3D US. Comme le chapitre 5 était contraint en nombre de pages, quelques explications supplémentaires sont fournies dans le chapitre 6.

Voici également une liste de toutes les publications qui ont été réalisées dans le cadre de cette maîtrise :

1. **M-A. Boucher**, S. Lippé, R. El-Jalbout, C. Dupont, I.S. Knoth, A. Damphousse, S. Kadoury. Measurement Agreement of Total Brain and Lateral Ventricular Volumes between 3D Ultrasound and MRI in Neonatal Brains, SPR conference Poster # : SCI-005, *Pediatric Radiology* May 2017, Volume 47, Supplement 1,
2. **M-A. Boucher**, P. Légaré, F. Gremillet, N.Watts, S. Kadoury Ph.D. Asymmetry quantification from reflectance images of orthotic patients using structural similarity metrics, SPIE Medical Imaging, conference Poster #10575-124, February 2018
3. **M-A. Boucher**, S. Lippé Ph.D, C. Dupont, I. S. Knoth M. Sc., G. Lopez, R. El-Jalbout M.D., A. Damphousse M.D., S. Kadoury Ph.D. Ventricular Morphometry from 3D Cerebral Ultrasound in Newborns and Infants, *Pediatric Radiology Journal*, 2018.
4. **M-A. Boucher**, S. Lippé Ph.D, R. El-Jalbout M.D., A. Damphousse M.D., S. Kadoury Ph.D. Dilatation of Lateral Ventricles with Brain Volumes in Infants with 3D Transfontanelle US, *MICCAI*, 2018.

Les troisième et quatrième articles sont les articles clés constituant les chapitres 4 et 5.

Le premier article est une affiche de conférence établissant les bases pour le chapitre 4 et discute des analyses volumiques entre l'US 3D et l'IRM. Le deuxième article est une affiche présentée à la conférence SPIE Medical Imaging qui porte sur un projet en collaboration avec la compagnie Cryos. Il s'agit de la conception d'un outil pour quantifier la symétrie des régions du corps des patients dans un contexte de port d'orthèses. Les images ont été acquises avec le système cryovizion et représentent une topographie couleur de la profondeur des régions du corps.

### 3.1 Analyse quantitative des volumes des ventricules latéraux et du cerveau des nouveau-nés extraits en US 3D

Une analyse de la littérature a permis de mettre en évidence les effets de la dilatation des ventricules chez les nouveau-nés et le besoin de l'évaluer par des modalités d'imagerie non invasives. De plus, les causes et effets d'une réduction ou augmentation relative du volume du cerveau et la limite de son évaluation par la mesure de la circonférence de la tête ont été démontrés. Pour les modalités d'imagerie, il a été discuté des limites de l'IRM pour imager les cerveaux des nouveau-nés et des avantages des sondes matricielles en échographie qui permettent l'acquisition des volumes quasi instantanément. Ces nouvelles sondes permettraient d'améliorer le suivi des nouveau-nés en raison de leurs avantages d'utilisation et de la validité des mesures et volumes extraits des images qu'elles produisent.

Cette article porte les bases du projet en démontrant la faisabilité d'évaluer ces volumes avec les sondes matricielles acquérant des images US en 3D. La validité des volumes extraits des images US 3D est démontrée en comparant ceux-ci avec les volumes de référence extraits d'images IRM. Une méthode pour estimer le volume du cerveau est développée et les ventricules latéraux sont segmentés manuellement des images 3D US. La combinaison des deux mesures permet de calculer le ratio volumique ventricule-cerveau afin d'évaluer la dilatation des ventricules relativement à la taille du cerveau. Une analyse statistique est réalisée afin d'évaluer les différences entre les mesures extraites en 3D US et en IRM.

Ce travail a permis la soumission d'un article dans le *Journal of Pediatric Radiology*

- **M-A. Boucher**, S. Lippé Ph.D, C. Dupont, I. S. Knoth M. Sc., G. Lopez, R. El-Jalbout M.D., A. Damphousse M.D., S. Kadoury Ph.D. Ventricular Morphometry from 3D Cerebral Ultrasound in Newborns and Infants, *Journal of Pediatric Radiology*, 2018.

### 3.2 Extraction automatique des ventricules latéraux et du cerveau en US 3D

Le deuxième article porte sur la méthodologie afin d'extraire automatiquement les deux mesures extraites manuellement dans l'étude précédente, c'est-à-dire le volume du cerveau et le volume des ventricules latéraux. La figure 3.1 montre les différentes étapes réalisées à partir des images 3D US et des atlas IRM. La même méthode géométrique est appliquée pour estimer le volume du cerveau, une fois que le cerveau est isolé du crâne. Les ventricules latéraux sont segmentés par une méthode incluant un recalage multi atlas, une fusion et un maillage déformé par minimisation d'énergie.

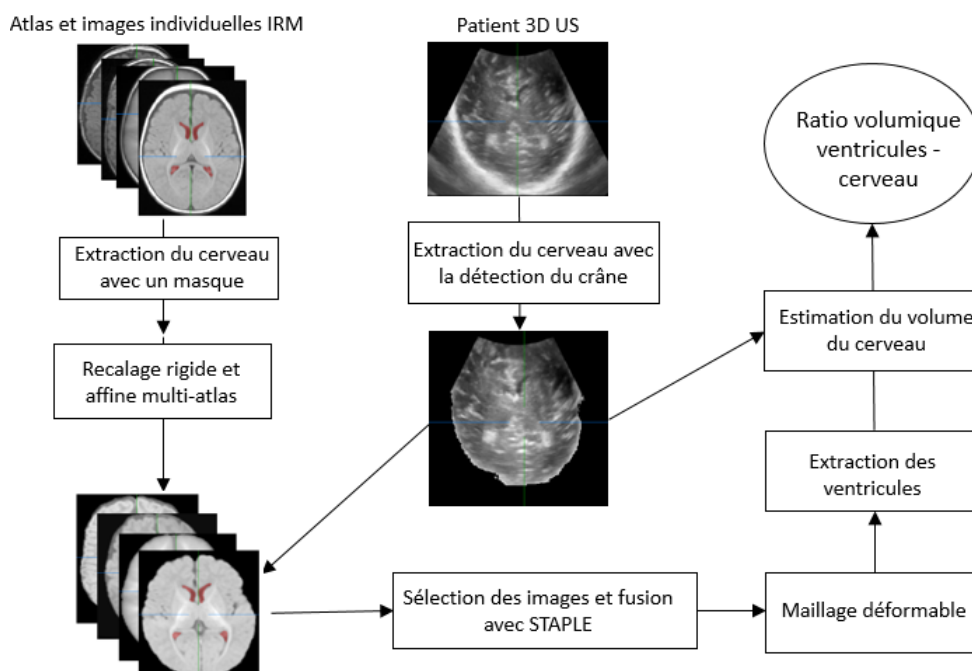


Figure 3.1 Schéma de la méthode réalisée dans le projet

Cette partie du projet a permis de réaliser une soumission à la conférence Medical Image Computing and Computer Assisted Intervention (MICCAI) 2018.

- **M-A. Boucher**, S. Lippé Ph.D, R. El-Jalbout M.D., A. Damphousse M.D., S. Kaddoury Ph.D. Dilatation of Lateral Ventricles with Brain Volumes in Infants with 3D Transfontanelle US, MICCAI, 2018.

## CHAPITRE 4    ARTICLE 1 : VENTRICULAR MORPHOMETRY FROM 3D CEREBRAL ULTRASOUND IN NEWBORNS AND INFANTS

Cet article a été soumis au *Pediatric Radiology Journal* et présente la méthode pour estimer le volume du cerveau en US 3D et les résultats des analyses volumiques comparatives entre l'IRM et l'US 3D pour les ventricules latéraux et le cerveau. Dans cette publication, les volumes sont extraits manuellement des images échographiques. Cette publication posera les bases pour le second article présenté au chapitre 5 où la méthodologie pour l'extraction automatique est expliquée.

### Auteurs

Marc-Antoine Boucher<sup>1,3</sup>, Sarah Lippé Ph.D.<sup>2,3</sup>, Caroline Dupont<sup>2,3</sup>, Inga Sophia Knoth M. Sc.<sup>2,3</sup>, Gabriela Lopez<sup>2,3</sup>, Ramy El-Jalbout M.D.<sup>4</sup>, Amélie Damphousse M.D.<sup>4</sup>, Samuel Kadoury Ph.D.<sup>1,3</sup>

### Affiliations

<sup>1</sup> MedICAL Laboratory, Polytechnique Montréal, Canada

<sup>2</sup> NED Laboratory, Department of Psychology, University of Montréal, Montréal, QC, Canada

<sup>3</sup> CHU Sainte-Justine Research Center, Montréal, QC, Canada

<sup>4</sup> Department of Radiology, CHU Sainte-Justine, Montréal, QC, Canada



## 4.1 Abstract

*Background* : For newborns, ultrasound (US) is the most common imaging modality used for point of care examinations due to its accessibility and ease of use. However, precise volume measurements remain limited in 2D, while MRI in newborns is typically avoided because of immobilization issues which often requires sedation.

*Objective* : To assess and validate the lateral ventricles volume and total brain volume in cerebral trans-fontanelle 3D US.

*Materials and methods* : A cohort of 12 infants aged between 2 and 8.5 months old with both MRI and 3D US acquired on the same day was used to validate ventricular and brain volume measurements in comparison to MRI. A separate cohort of 21 infants with 3D US was used to validate the measurements with respect to age. Lateral ventricles were manually segmented on both 3D US and the MRI, while brain volumes were estimated with an automatic segmentation method.

*Results* : For the comparison between MRI and 3D US, a strong correlation was found for the ventricle volumes ( $r = 0.999$ ) as well as the total brain size ( $r = 0.988$ ). There was no statistically significant difference based on t-test and F-test for the lateral ventricles volume (T :  $p = 0.204$ ) and (F :  $p = 0.429$ ) and for the total brain volume (T :  $p = 0.309$ ) and (F :  $p = 0.477$ ) between MRI and 3D US.

*Conclusion* : This study demonstrates that 3D US can be used to assess lateral ventricular volumes as well as total brain volume with no significant difference to the MRI acquisitions. The highest correlations were obtained for infants under 8 months when the fontanelle is open.

**Keywords** 3D Ultrasound, Brain volume, Lateral ventricles, Infants, Ventricular-brain volume ratio

## 4.2 Introduction

In pediatric radiology, conditions related to cerebrospinal fluid (CSF) like ventriculomegaly or hydrocephalus are common disorders for newborns, especially for premature newborns. Hydrocephalus occurs only in 1/1000 births as Munch et al. (2012) shows, and it is described as when the CSF volume increases within the brain with increasing intracranial pressure. Ventriculomegaly (VM) is more common, occurring in 1-2% of births (Chiu et al. (2014)) when ventricles filled with CSF are enlarged without increased internal pressure. VM is defined as when the width of the lateral ventricles atrium is greater than 10mm. VM is a risk factor of poorer neurodevelopmental outcomes as Miller et al. (2005) and Bloom et al. (1997)

demonstrated, and is also linked to an increase of the cortical gray matter volume and altered white matter development (Breteler et al. (1994) and Gilmore et al. (2008)). Indeed, for full term newborns, based on the Bayley Scales of Infant Development, VM subjects present a significantly lower score both on the mental development index and the psychomotor index than the control group (Bloom et al. (1997)). One study performed a long-term follow up of newborns and found that mild VM (lateral ventricles atrium between 10-12mm) increases the risk of developing autism, learning disorders and deficit hyperactivity disorders( Gilmore et al. (2001a)).

Preterm birth incidence varies across the world : it is estimated at 10% in North America, while it is lower in Europe at 6% (Beck et al. (2010)). Results have shown that for prematurely born children with low birth weight, VM is the strongest predictive factor for a low intelligence quotient (IQ). At 4.5 years of age, children with VM had a 55% probability to have an  $IQ < 70$  compared to 13% in the normal children control group (Ment et al. (1999)). In the same direction, Miller et al. (2005) demonstrated that premature birth is associated with VM and abnormal neurodevelopmental outcome. Consequences could also affect the patients later in life where it was shown that extreme preterm infants (born  $< 33$  weeks) still have at adolescence a 42% increase in lateral ventricles size, a 6% decrease in whole brain volume as well as a 15.6% and 12.1% decrease respectively in right-left hippocampal volumes and a 11.8% decrease in cortical gray matter volume (Nosarti et al. (2002)).

Total brain volume is another important measure to assess newborns' neurodevelopment, but it is typically approximated from the head circumference which has been shown to be an inaccurate surrogate for brain volume estimation (Lindley et al. (1999)). Extreme preterm infants have an increased risk of ventricular dilatation but of reduced brain, cortical gray structure and hippocampal volumes (Nosarti et al. (2002)). Another study showed that full term newborns with mild VM are associated with larger intracranial (ICV ; 7.1%,  $p = 0.0063$ ) and cortical gray matter volumes (10.9%,  $p = 0.0004$ ) compared to the control group (Gilmore et al. (2008)). Therefore, when measuring lateral ventricular volumes, total brain volume should be considered in order to accurately assess the severity of the ventricles dilatation and its consequences. Indeed, similar dilatation of the ventricles but with different brain volume outcome could have different effects on the infants' neurodevelopment. For example, ventricular dilatation combined with smaller brain volume could cause a reduction in space for the central structures near the lateral ventricles. In fact several studies have suggested that developmental change in sub-cortical regions of the brain as measured by MRI or ultrasound is strongly linked to cognitive development, while changes in behaviours in children could be more strongly associated to the trajectory of neurodevelopment change over time, compared

to morphology states at the time of assessment (Jernigan et al. (2011)).

For newborns, US is an accessible and commonly used imaging modality to assess brain pathologies, since MRI may require sedation and remains challenging when immobilization is required. US is a safe (no radiation), low cost and an easy to use imaging modality which makes it a valuable imaging method for referring physicians and the families. However, quantitative volume analyses are limited with standard ultrasound imaging with narrow fields of views. Recent technologies based on matrix arrays allow radiologists to generate three-dimensional (3D) US in a single acquisition (no sweep) and can be used as a non-invasive modality to evaluate newborn and infant brains. Comparison between 2D US and 3D US was studied, Romero et al. (2014) demonstrating that 3D US decreases acquisition time compared to standard 2D US protocols, without deteriorating the diagnostic quality. With the same rationale, Kim et al. (2018) showed that 3D US also decreases acquisition time while having similar image quality and confidence on reinterpretation. 3D US could also increase the diagnostic confidence related to several measurements extracted from the images.

Given the important challenges encountered with MRI, 3D US images could be used as an accessible and cost-effective alternative to MRI since lateral ventricular volumes in 3D US are fairly accurate and reliable (Gilmore et al. (2001b)). Furthermore, 3D US was tested more extensively to evaluate intraventricular hemorrhage (IVH) infants cases. A comparison was achieved between 3D US and MRI to assess lateral ventricular volumes of infants with IVH. Outcome was that ventricular volumes between both imaging modalities have a very high correlation  $r^2 = 0.99$  but that 3D US underestimate ventricular volumes by 13% (Kishimoto et al. (2016)). In addition, interventions to remove CSF was achieved on patients and there is a high correlation  $r^2 = 0.93$  between ventricular volumes pre- and post-intervention and the remove fluid, showing high confidence in 3D US to assess volume changes due to dilatation or intervention. Furthermore, the clinical potential to evaluate ventricular dilatation with 3D US on infants with IVH was studied in Kishimoto et al. (2015). They evaluated 3D US as a tool to assess the progression of the dilatation and shows that several measurements to see the progression could be a better criteria to decide for an intervention than a direct threshold on the volume. In addition, several studies designed methods for the lateral ventricles segmentation on 3D US including a semi-automatic segmentation method (Qiu et al. (2015)) and an automatic method (Qiu et al. (2017)), with both methods yielding good segmentation accuracy.

In the first phase of this study, 3D US as well as T1 weighted MRI images were acquired on

a cohort of infants under 9 months in order to compare the measurements extracted from 3D US and MRI for lateral ventricles and brain volume. The second phase of the study consisted in acquiring 3D US images in a prospective cohort of infants for a clinical validation. The paper presents a quantitative measurement tool to assess both total brain as well as lateral ventricular volumes evaluated on 3D US, which also allows to calculate lateral ventricles/brain volume ratio and assess VM or hydrocephalus.

### 4.3 Materials and Methods

The objective of this study was to assess the measurement agreement between 3D US and MRI for total brain volume and lateral ventricles volume. Two cohorts of infants and newborns recruited prospectively were analyzed. The first cohort includes 3D US and MRI images which were acquired on the same day for each infant in order to compare volume measurements and the second cohort includes 3D US only for clinical evaluation.

#### 4.3.1 Patient data

A first cohort including 12 infants recruited prospectively in an IRB-approved protocol were analyzed in this study. For each infant, both 3D US and MRI were acquired within an hour apart. Ages of all infants were between 2 months and 8.5 months and none had a pathology present as confirmed by an experienced radiologist, except one with hydrocephaly. Infants were already scheduled for a brain MRI examination. T1 weighted MRI images were acquired for each patient on a 3T MR 750 GE scanner, with a 8 channels head coil, an image resolution of  $256 \times 256 \times 92$  pixels, and pixel size of  $[0.78 \times 0.78 \times 1.2]$ . Following the MRI acquisition, standard 2D US images were acquired in the recovery room through the anterior fontanel using an 8-MHz transducer based on the conventional US imaging protocol. Immediately after, following parent consent, 3D US images were acquired in the coronal plane and sagittal plane, acquired through the anterior fontanel with the Philips EPIQ 7 system and the X6-1 matrix-array transducer. Ultrasound acquisitions were performed by a radiologist as shown in the Figure 4.1 with the X6-1 matrix-array transducer. Table 4.1 displays patient information for the first cohort.

A second cohort of 21 prospectively recruited infants (15 M, 6 F) between the ages of 3 to 11 months (mean  $6.26 \pm 1.21$ ) were then analyzed. We obtained information about medical and developmental history from the parents via a questionnaire. Ultrasound images were acquired with the same method as the first cohort. All subjects were recruited at the hospital, 16 infants were recruited at the mother-child Unit and 5 infants were recruited at the Radiology



Figure 4.1 On the left (1a), trans-fontanelle 3D ultrasound image acquisition with the X6-1 matrix-array transducer (Philips Healthcare). On the right (1b), the X6-1 matrix-array transducer

Table 4.1 Patient demographics of the first cohort with both MRI and 3D US images acquisitions.

Patient information			
ID	Sex	Age	Medical reference
1	F	3m 8d	Deafness
2	M	2m 8d	Hemorrhage during birth
4	M	7m 29d	Ventriculomegaly
5	F	6m 12d	Increased frontotemporal spaces
6	M	8m 17d	Unknown
7	F	3m 7d	Widening of the sub-arachnoid spaces
8	M	7m 28d	Deafness
9	F	5m 15d	Unknown
10	F	2m 5d	Premature
11	F	5m 6d	Unknown
12	M	8m 0d	Unknown
13	M	5m 22d	Unknown

department. All 21 infants included in this study had a normal head circumference based on measurements made at the hospital on the same visit for the US acquisition. All parents gave their written informed consent. The study was approved by the Ethics Committee.

#### 4.3.2 Brain volume estimation

Due to the ultrasound transducer beam size (2.2cm) and the narrow opening of the fontanelle, it is difficult to capture the entire brain in a single volume. In order to estimate the total brain volume from 3D US images, we developed a geometric-based method using a 3D ellipsoid estimation technique. The automatic segmentation technique would optimize the 3D model of an ellipse so that the boundaries of the ellipse would fit with the hyper-echoic boundaries of the skull. Then, the ellipsoid volume is calculated with the following formula :  $V_{ellipsoid} = \frac{4}{3} * a * b * c * \pi$ , where  $a$ ,  $b$ , and  $c$  are the ellipsoid semi axes.

However prior to developing this technique for 3D US, in order to assess the feasibility of this geometric estimation approach, it was first evaluated for T1w brain MRI as shown in Figure 4.2, as the baseline reference for total brain volumes can be obtained from MRI. The MRI of each infant was processed to extract brain volumes using the BrainSuite 16a software Shattuck D.W. (2016), including the cortical surface extraction sequence tool, by performing sequential steps such as skull stripping, inhomogeneity correction and cortex extraction. In the proposed pipeline using MRI, a 3D ellipsoid is fitted to the inner edge of the skull via a matching of the surface gradient. As Figure 2 shows, the red ellipsoid outline follows the brain outline (brain region is shown in blue). However because the anterior/inferior portion of the ellipsoid doesn't match with the brain outline (as illustrated with dashed green lines on the Figure 2), this sub-volume is subsequently subtracted from the ellipsoid volume, in order to have the final brain volume estimation. Therefore, the brain volume is calculated with  $V_{brain} = \frac{4}{3} * a * b * c * \pi * C_f$  where  $C_f$  is a coefficient in order to take into account the subtracted green region, as showed in Figure 4.2.

Since the volume of this specific region is difficult to calculate directly, it was determined empirically by comparing the calculated ellipsoid volume  $V_{ellipsoid}$  to the real brain volume for 10 MRI images from infants. The 10 MRI images includes 3 MRI images from our cohort and 7 average template of specific ages all below 1 years old except one. It was then determined that the best estimation of the real brain volume with the ellipsoid, is achieved with  $C_f=0.95$ . Then, the total brain volume is represented with the following formula :

$$V_{brain} = \frac{4}{3} * a * b * c * \pi * 0.95$$

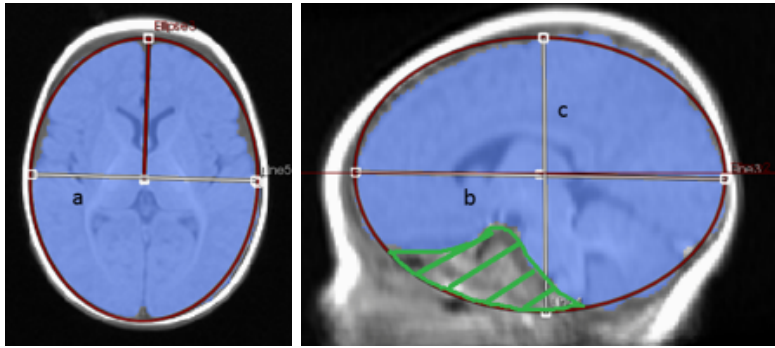


Figure 4.2 Brain volume estimation using an ellipsoid fitting method based on skull gradient matching. On the left (2a) : axial view (2b) ; On the right (2b) : sagittal view (2c)

Finally, the method was adapted for 3D ultrasound as shown in Figure 4.3. By applying the ellipsoid approach described above to the ultrasound images, the semi-axes  $a$ ,  $b$  and  $c$  are

calculated. The parameters  $a$ ,  $b$  and  $c$  are also equivalent to respectively half the size of the total width, length and height of the brain. The brain volume is then calculated with the same formula  $V = \frac{4}{3} * a * b * c * \pi * 0.95$ . The US acquisition was performed in the sagittal and coronal plane. Since the acquisition beam is larger in the acquisition plane, the length and width are not taken from the same image. This is necessary unless the brain volume is small (approximately the brain size of infants of 2-3 months old) and the transducer is very well aligned. Otherwise, the length ( $2b$ ) is taken from the image acquired in the sagittal plane and the width ( $2a$ ) is taken from the image in the coronal plane. Based on observations between the MRI and US skull, the skull limit is measured at the outline of the whitest area of the skull and not the beginning of the white area since the skull's reflection is US, due to its high hyperechogenicity, may be larger than the real skull. The other difference is that the height ( $2c$ ) in the 3D US approach is approximated because the upper part of the brain is missing. As the blue ellipsoid shows in Figure 3, the approximated upper brain limit coordinate (Point# 2 in Figure 4.3) is at the same height as the upper corner, the latter being represented by Point#1. The upper limit of the brain (Point#2) height, is then aligned with the upper corner (Point#1).

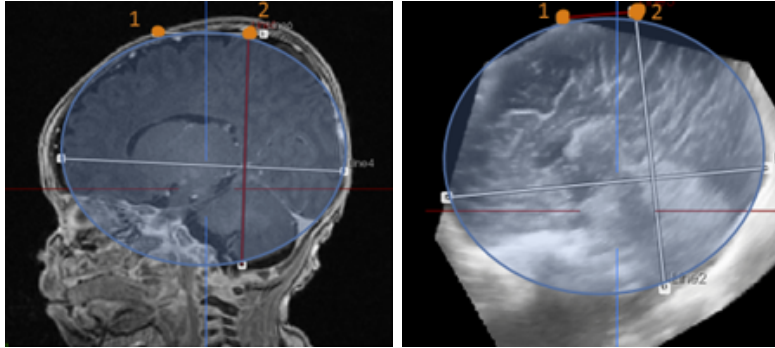


Figure 4.3 Schematic illustration of the ellipsoid fitting process for brain volume estimation. On the left side (3a), the MRI image. On the right (3b), the US image. Point#1 is the upper corner position and Point#2 is the upper position approximating the height of the brain

### 4.3.3 Lateral ventricular segmentation

Lateral ventricles were segmented with a computer-assisted tool on the T1-weighted MRI and manually on 3D US images. Segmentations were then validated by an experienced pediatric radiologist. Figure 4.4 shows the 3D US and MRI images in the axial view with the lateral ventricles labelled in red. The 3D model of the ventricles segmented on the 3D US images is also shown for comparison.

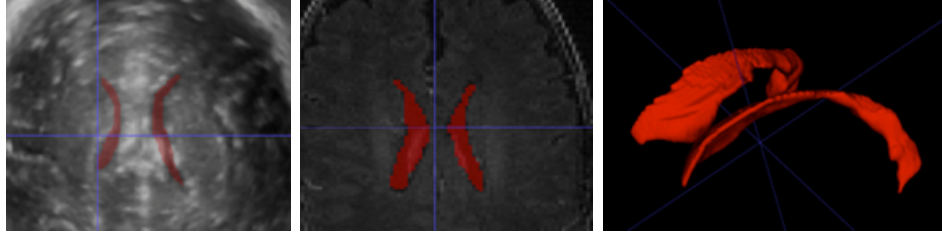


Figure 4.4 Sample lateral ventricle segmentation results. On the left, the 3D US image is depicted. In the middle, the MRI image is displayed. On the right, the 3D mesh from the US is shown

#### 4.3.4 Head circumference

Head circumference (HC) measurements were used in both cohorts for brain volume comparison. In the first cohort, HC was not measured clinically but determined from MRI images of the brain. In the second cohort, HC was measured at the hospital on the same day as the 3D US image acquisition.

#### 4.3.5 Statistical analysis

In order to demonstrate the validity of the 3D US to measure ventricular and brain volumes, a statistical analysis between 3D US and reference MRI was performed. A paired student t-test was done to evaluate if there was any over or under estimation of the volume. Furthermore, a correlation analysis and a F-test to compare variances were done to determine whether a larger or smaller volume measured by MRI would also be measured similarly by the 3D US. Finally, the mean absolute difference is calculated in order to assess quantitatively the error.

### 4.4 Results

#### 4.4.1 Volumetric measurement comparison between MRI and 3D US

The first set of experiments evaluated the agreement between measurements from 3D US and MRI in the first cohort of patients. Statistical analysis was performed on each paired samples, analyzing both lateral ventricle and total brain volumes.

##### Lateral ventricles volume

For the lateral ventricular volumes, the segmentation was achieved in 11 out of the 12 patients, as the image quality for one patient on 3D US was too poor to adequately segment the structures. Between MRI and 3D US, the average absolute difference in lateral ventricular volume was 5.8%. A high correlation of 0.999 was obtained between the 3D US and MRI



volume. Based on t-test (0.204) and F-test(0.429), there were no statistically significant differences between distributions ( $p = 0.05$ ) (Table 4.2).

Table 4.2 Comparison of lateral ventricular volumes between 3D US and MRI.

ID	Ventricle	MRI (mm <sup>3</sup> )	3D US (mm <sup>3</sup> )	Error (%)
1	Left	2324	2415	3.9
1	Right	2370	2315	-2.3
2	Left	2248	2341	4.1
2	Right	2254	2337	3.7
4	Left	31350	29450	-6.1
4	Right	31705	31380	-1.0
5	Left	3014	3230	7.2
5	Right	2961	3064	3.5
6	Left	4053	3319	-18.1
6	Right	4350	3614	-16.9
7	Left	2481	2540	2.4
7	Right	2524	2530	0.2
8	Left	3282	3112	-5.2
8	Right	3466	3153	-9.0
10	Left	1763	1986	12.7
10	Right	2045	2236	9.3
11	Left	2798	2801	0.1
11	Right	2708	2857	5.5
12	Left	3853	3673	-4.7
12	Right	4136	4067	-1.7
13	Left	3080	3149	2.3
13	Right	3156	3402	7.8

For the lateral ventricular volumes, Figure 4.5 shows the volumes for 3D US and MRI for each subject with respect to their age, excluding on patient 4 who had ventriculomegaly with very large ventricles. The oldest patient ( $> 8$  months; ID 6) had the biggest difference between the MRI and US (16.9% & 18.1%) as the image quality was very poor.

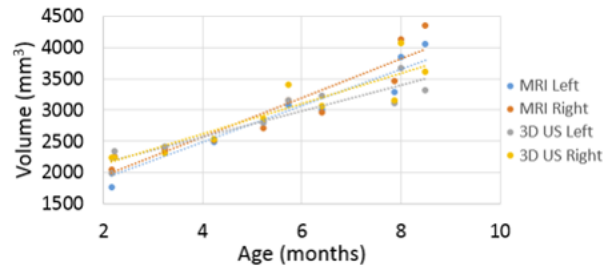


Figure 4.5 Lateral ventricular volume comparison between MRI and 3D US with respect to age

## Total brain volume

The ellipsoid estimation method for total brain volume was first tested on a subset of 10 MRI brain images. The subset included 3 acquisitions of our cohort and 7 average templates of specific ages all below 1 years old except one. Their brain volumes ranged from  $525 \text{ cm}^3$  to  $1,354 \text{ cm}^3$ , mean volume and standard deviation were  $863 \pm 230 \text{ cm}^3$ . Between the real volume and estimated ellipsoid volume both on MRI, the mean absolute difference was 2.7% and the maximum difference was 4% for this sample of MRI images.

Then, a comparison between the 3D US estimation with the ellipsoid method and the real MRI volume was performed on the first cohort of patient. For this sample, the mean brain volume and standard deviation were  $707.8 \pm 148.6 \text{ cm}^3$  and the same statistical analysis was performed for the total brain volume. A strong correlation of  $r = 0.988$  was found and again there was no statistically significant difference between the MRI brain volume and the 3D US brain volume based on t-test ( $p = 0.309$ ) and F-Test ( $p = 0.477$ ) (Table 4.3). Between the real brain volume from MRI and the 3D US estimation, the mean absolute difference was 3.12%, which is similar to the 2.7% difference found for the same estimation method applied to MRI. These results suggest that the method is well adapted to the 3D US images, and are robust to transducer alignment and variable image quality. The maximum absolute difference for a patient's brain volume estimation is 8.18% due to the transducer misalignment which didn't completely cover the frontal lobe of the brain.

Table 4.3 Comparison of brain volume measurements between 3D US and MRI.

ID	MRI ( $\text{mm}^3$ )	3D US ( $\text{mm}^3$ )	Error (%)
1	649	640	-1.37
2	557	560	0.54
4	1130	1137	0.64
5	783	786	0.38
6	901	926	2.77
7	692	660	-4.67
8	915	840	-8.18
10	397	423	6.55
11	693	665	-4.06
12	819	826	0.90
13	786	752	-4.28

## Ventricular-brain volume ratio

The ventricular brain volume ratio for the patients of the first cohort were computed in the following set of experiments. Brain volumes and ventricular volumes (previously presented)

were used to calculate the ratios, as shown in Table 4.4 and compared to ground-truth measures to estimate the errors.

Table 4.4 Comparison of ventricular brain volume ratios between 3D US and MRI.

ID	MRI	3D US	Error (%)
1	0.0072	0.0074	2.18
2	0.0081	0.0084	3.35
4	0.0558	0.0054	-4.12
5	0.0076	0.0080	4.94
6	0.0093	0.0075	-19.72
7	0.0072	0.0077	6.21
8	0.0074	0.0075	1.13
10	0.0096	0.0100	4.06
11	0.0079	0.0085	7.09
12	0.0098	0.0094	-3.94
13	0.0079	0.0087	9.80

For the absolute errors, the mean and standard deviation are  $6.05\% \pm 4.88\%$  with a near perfect agreement in the measures ( $r = 0.999$ ) between MRI and 3D US ratios. Moreover, there is no statistically significant difference between ratios in 3D US and MRI based on t-test (0.672) and F-test (0.434) ( $p = 0.05$ ). The largest discrepancy remains with the eldest patient, which image quality was very poor and the lateral ventricles, hard to segment.

#### 4.4.2 Brain volume & head circumference

##### First cohort

For the first cohort, HC was not determined during clinical examination but was measured on MRI scans. The HC is theoretically near perfect and more precise than the physical measurements done in the clinical setting. As shown previously, the correlation between the reference MRI and the 3D US estimated brain volume is  $r = 0.988$ . As a comparison, the correlation between HC and MRI brain volume is also very high with  $r = 0.966$  ( $r^2 = 0.934$ ) as shown in Figure 4.6(a), but slightly lower than between the MRI and the 3D US brain volume (0.988 vs. 0.966). Based on the actual MRI brain volume of our sample, we developed a formula to estimate brain volume from HC  $BrainVolume = 47.69 * HC - 1266.4$ . It should be noted that the later applies to HC in the range of 34-49cm. The brain volume estimation based on HC and the 3D US brain volume ellipsoid estimation are compared to the reference

MRI brain volume. The mean absolute difference between the reference MRI and the 3D US estimation is 3.12% and between the MRI and the HC formula estimation is 5.70%. Based on this sample, 3D US performs better than HC to estimate brain volume. As a reminder, the HC here is measured precisely on MRI images and not measured clinically directly on the infants head, where errors are possible.

## Second cohort

For the second cohort, HC was measured during the clinical examination. Figure 4.6(b) shows the brain volume estimation for the second cohort in 3D US with respect to the clinically measured HC. As the figure shows, there are different 3D US estimated brain volumes for the same HC; these differences highlight the limitations of clinically measured HC. The correlation between HC and 3D US brain volume is higher in the first cohort ( $r = 0.953$ ) where HC was measured on MRI images than in the second cohort ( $r = 0.830$ ) where HC was measured clinically. The difference between the two correlations is important and enhance again the limitations of clinically measured HC.

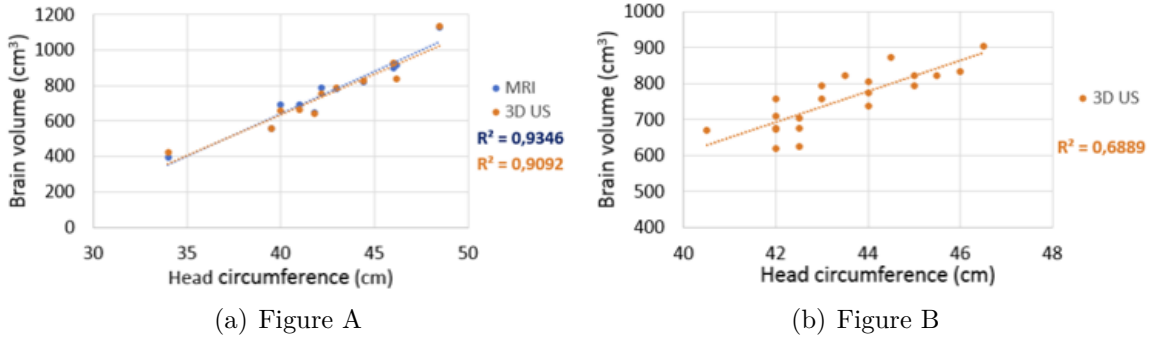


Figure 4.6 Distribution of brain volume measurements with respect to head circumference for (a) the first cohort with both MRI and 3D US% acquisition and (b) second cohort with only 3D US acquisitions

### 4.4.3 Ventricular brain volume ratio in 3D US

In order to assess ventricular dilatation in an accurate manner, the final experiment plotted the ventricular-brain volume ratios based on the extracted ventricular and brain volumes. Ratios were obtained for all 31 patients, 10 from the first cohort are shown here (excluding Patient 4 with hydrocephaly) and the 21 patients of the second cohort. All the patients (except Patient 4) have normal head development which is reflected in the results shown in Figure 4.7. For the ratios, the mean and standard deviation were  $0.00867 \pm 0.00130$ .

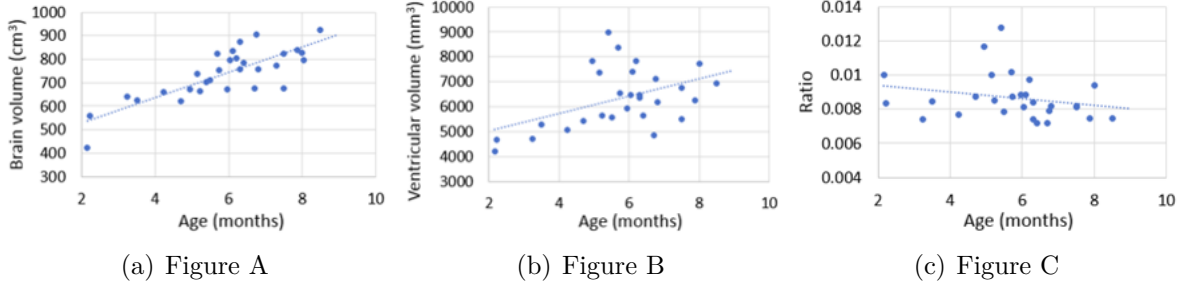


Figure 4.7 Progression of (a) brain, (b) ventricular and (c) ventricular/brain volume ratio measurements based on 3D US

## 4.5 Discussion

In our study, we demonstrated the clinical value of cerebral 3D US to assess lateral ventricular and total brain volumes. This offers an alternative to MRI which is more challenging due to the immobilization issues which frequently requires sedation, in addition to being less cost-effective and accessible. Based on these results, measuring ventricular and brain volumes using 3D US may be achievable for infants up to one year old but ideal age for routine clinical examinations would be under 8 months old, as the fontanelle is typically open at that age, and the acoustic window remains optimal.

Results are concordant with a previous study Gilmore et al. (2001b) that found that 3D US is a relevant and reliable method to assess ventricular volumes. In another study, Kishimoto et al. (2016) compared ventricular volumes with 3D US and MRI. They found that 3D US underestimated highly volume by 13% but those measurements were on highly dilated ventricles with IVH cases, while the infants in our study were not. In contrast to the previous study, we assessed the quality of matrix-array probes and evaluated not only ventricular volumes, but total brain volume as well with 3D US which allows to quantitatively assess ventricular/brain ratio precisely. The ratio allows to assess the severity of VM by measuring the ventricular dilatation relatively to the brain volume.

For the total brain volume, the greatest challenge lies in aligning the transducer with the fontanelle opening of the skull. Since the volume is calculated based on the maximal measurement in each dimensions, the alignment is very important and the transducer beam needs to cover both lateral extremities and the frontal part extremity. Therefore, the larger the size of the head, the greater the challenge, which enhances the need for examinations before the infants are 8 months old.

HC is a relevant and accessible clinical measurement to assess brain development, but lacks

in accuracy. In this study, we proposed to measure brain volume in 3D US to follow brain development which would be more accurate and precise than HC. Indeed, HC is a good indicator of brain development but limitations do exist. A previous study performed on newborns demonstrates that HC is a good predictor of brain volume if HC is below  $33.5\text{cm}$ , but poor in the range  $33 - 36\text{cm}$  as brain volume is more constant Lindley et al. (1999). This study included 27 infants, and brain volume was measured on CT-scans while HC was clinically measured. The mean brain volume was  $333.0 \pm 78.3\text{cm}^3$ , mean HC was  $33.5 \pm 1.8\text{cm}$  and the corresponding correlation between them was 0.55.

In our study, it was shown that no significant difference exists between the 3D US brain volume estimation and the MRI brain volume based on t-test and F-test. It showed a correlation of  $r = 0.988$  and an average absolute volume difference of 3.12%. As a comparison, the HC measured on the MRI image was less accurate with a correlation of ( $r = 0.966$ ) and an average volume difference of 5.70% compared to the reference MRI. Compared to the 3D US brain volume, the HC determined with MRI had a correlation of  $r = 0.953$ . For the second cohort where HC was measured clinically, the correlation was lower ( $r = 0.830$ ) between the 3D US brain volume and the HC. In the previous study with CT and clinically measured HC Lindley et al. (1999), a correlation of 0.55 was found, although their mean brain volume was significantly smaller. In summary, based on those correlations and mean volume differences, it seems that HC measured clinically is less accurate than real HC measured on MRI and that the 3D US estimation method can be used as more accurate alternative than traditional HC measurements to assess brain volume.

Brain volume and ventricular volumes increase with age which is expected and ratios are roughly stable but slightly decreasing. Even for normal head development, there is still a variability with the ventricles and brain development which makes brain volume assessment important, since the ventricular-brain volume ratio enhances the accuracy of the dilatation compared to only the ventricles volume as the Figure 7 shows.

Based on another study, results indicate that for young children ventricular/brain volume ratio falls slightly below 1% Giedd et al. (1996). The total brain volume increased a lot during the 1 or 2 first years of life and increased at a slower rate for older children and it was almost stable during the teen period until it reached adult size Giedd et al. (1996). The CSF volume increased more linearly and it might be possible that the ventricular brain ratio is a little higher in the first year of life than at 5 years old. Therefore, the ratio found for all normal patients in this study with 3D US are as expected, being around or slightly below 1% with  $0.00867 \pm 0.00130$  (excluding one case of hydrocephaly).

There are several applications where ventricles and brain volume assessment could benefit

from the accessibility and ease of use of 3D US compared to MRI. This is especially true if a follow up is required with several examinations over a period of time. The ventricular brain ratio calculation could be a useful tool to follow brain development and reassure parents for specific cases of newborns like birth related ischemic incident and macrocephaly cases or premature newborns. Indeed, since premature newborns have increased risk of VM and smaller brain volume, the assessment of ventricles and brain volume with the ventricular-brain ratio may benefit the patient. Furthermore, 3D US is more accessible from a clinical perspective so the newborns could benefit from an earlier and more frequent monitoring with 3D US. In more severe cases, the assessment with 3D US could also be useful for intraventricular hemorrhage (IVH) cases or after neurosurgery. IVH is a condition where there is bleeding into the brain ventricular system. Depending on the grade of IVH, the ventricles could be enlarged and extent to the surrounding brain tissue and the patient may benefit from a close monitoring of ventricles dilatation with 3D US. If an hydrocephalus follows with increasing intracranial pressure, a neurosurgical intervention might be required. A 3D US would help the neurosurgeon to assess the effect of the intervention.

There are several limitations in our study. First, the limited number of patients (12) used to compare 3D and MRI volumes reduces the statistical power of the analysis. For the first cohort with MRI reference images, there is no HC measured clinically to assess with accuracy the difference between clinical HC and the other metrics which are HC determined with MRI, 3D US brain volume estimation and reference MRI brain volume. A comparison between a clinically measured HC and MRI would be useful to truly assess the clinical HC. Based on correlations and mean absolute differences, the 3D US brain volume estimation was still better and closer to MRI than the near perfect HC measured on MRI. For the second cohort, the clinical HC is compared to the 3D US brain volume estimation instead of the reference MRI and a direct comparison between the clinical HC and MRI brain volume would be useful.

## 4.6 Conclusion

Transfontenelle 3D US can be used to assess ventricular volumes, as well as estimate total brain volume which enables to obtain a precise measure of the ventricular brain volume ratio. For both the total brain and ventricular volumes, statistical analysis showed no statistically significant difference between MRI and 3D US based on paired t-test and F-test, demonstrating a high agreement between modalities. Based on the presented results, brain volume estimated with our method in 3D US is more accurate than HC to assess brain volume. For optimal image quality, 3D US should be taken before 8 months of age.

## 4.7 References

1. Beck, S., Wojdyla, D., Say, L., Betran, A. P., Merialdi, M., Requejo, J. H., ... & Van Look, P. F. (2010). The worldwide incidence of preterm birth : a systematic review of maternal mortality and morbidity. *Bulletin of the World Health Organization*, 88, 31-38.
2. Bloom, S. L., Bloom, D. D., Dellanebbia, C., Martin, L. B., Lucas, M. J., & Twickler, D. M. (1997). The developmental outcome of children with antenatal mild isolated ventriculomegaly. *Obstetrics & Gynecology*, 90(1), 93-97.
3. Breteler, M. M., van Amerongen, N. M., van Swieten, J. C., Claus, J. J., Grobbee, D. E., van Gijn, J., ... & van Harskamp, F. (1994). Cognitive correlates of ventricular enlargement and cerebral white matter lesions on magnetic resonance imaging. The Rotterdam Study. *Stroke*, 25(6), 1109-1115.
4. Chiu, T. H., Haliza, G., Lin, Y. H., Hung, T. H., Hsu, J. J., & Lo, L. M. (2014). A retrospective study on the course and outcome of fetal ventriculomegaly. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*, 53(2), 170-177.
5. Giedd, J. N., Snell, J. W., Lange, N., Rajapakse, J. C., Casey, B. J., Kozuch, P. L., ... & Rapoport, J. L. (1996). Quantitative magnetic resonance imaging of human brain development : ages 4–18. *Cerebral cortex*, 6(4), 551-559.
6. Gilmore, J. H., Gerig, G., Specter, B., Charles, H. C., Wilber, J. S., Hertzberg, B. S., & Kliewer, M. A. (2001). Infant cerebral ventricle volume : a comparison of 3-D ultrasound and magnetic resonance imaging. *Ultrasound in Medicine and Biology*, 27(8), 1143-1146.
7. Gilmore, J. H., Smith, L. C., Wolfe, H. M., Hertzberg, B. S., Smith, J. K., Chescheir, N. C., ... & Gerig, G. (2008). Prenatal mild ventriculomegaly predicts abnormal development of the neonatal brain. *Biological psychiatry*, 64(12), 1069-1076.
8. Gilmore, J. H., Van Tol, J. J., Streicher, H. L., Williamson, K., Cohen, S. B., Greenwood, R. S., ... & Hertzberg, B. S. (2001). Outcome in children with fetal mild ventriculomegaly : a case series. *Schizophrenia Research*, 48(2), 219-226.
9. Jernigan, T. L., Baaré, W. F., Stiles, J., & Madsen, K. S. (2011). Postnatal brain development : structural imaging of dynamic neurodevelopmental processes. In *Progress in brain research* (Vol. 189, pp. 77-92). Elsevier.
10. Kim, Y. J., Choi, Y. H., Cho, H. H., Lee, S. M., Park, J. E., Cheon, J. E., ... & Kim, I. O. (2018). Comparison between 3-dimensional cranial ultrasonography and conventional 2-dimensional cranial ultrasonography in neonates : impact on reinterpretation.



11. Kishimoto, J., Fenster, A., Lee, D. S., & de Ribaupierre, S. (2015, March). Characterization of neonatal patients with intraventricular hemorrhage using 3D ultrasound cerebral ventricle volumes. In *Medical Imaging 2015 : Ultrasonic Imaging and Tomography* (Vol. 9419, p. 941905). International Society for Optics and Photonics. Ultrasonography, 37(1), 63.
12. Kishimoto, J., Fenster, A., Lee, D. S., & de Ribaupierre, S. (2016). In vivo validation of a 3-D ultrasound system for imaging the lateral ventricles of neonates. *Ultrasound in Medicine and Biology*, 42(4), 971-979.
13. Lindley, A. A., Benson, J. E., Grimes, C., Cole III, T. M., & Herman, A. A. (1999). The relationship in neonates between clinically measured head circumference and brain volume estimated from head CT-scans. *Early human development*, 56(1), 17-29.
14. Ment, L. R., Vohr, B., Allan, W., Westerveld, M., Katz, K. H., Schneider, K. C., & Makuch, R. W. (1999). The etiology and outcome of cerebral ventriculomegaly at term in very low birth weight preterm infants. *Pediatrics*, 104(2), 243-248.
15. Miller, S. P., Ferriero, D. M., Leonard, C., Piecuch, R., Glidden, D. V., Partridge, J. C., ... & Barkovich, A. J. (2005). Early brain injury in premature newborns detected with magnetic resonance imaging is associated with adverse early neurodevelopmental outcome. *The Journal of pediatrics*, 147(5), 609-616.
16. Munch, T. N., Rostgaard, K., Rasmussen, M. L. H., Wohlfahrt, J., Juhler, M., & Melbye, M. (2012). Familial aggregation of congenital hydrocephalus in a nationwide cohort. *Brain*, 135(8), 2409-2415.
17. Nosarti, C., Al-Asady, M. H., Frangou, S., Stewart, A. L., Rifkin, L., & Murray, R. M. (2002). Adolescents who were born very preterm have decreased brain volumes. *Brain*, 125(7), 1616-1623.
18. Qiu, W., Chen, Y., Kishimoto, J., de Ribaupierre, S., Chiu, B., Fenster, A., & Yuan, J. (2017). Automatic segmentation approach to extracting neonatal cerebral ventricles from 3D ultrasound images. *Medical image analysis*, 35, 181-191.
19. Qiu, W., Yuan, J., Kishimoto, J., McLeod, J., Chen, Y., de Ribaupierre, S., & Fenster, A. (2015). User-guided segmentation of preterm neonate ventricular system from 3-D ultrasound images using convex optimization. *Ultrasound in Medicine and Biology*, 41(2), 542-556.
20. Romero, J. M., Madan, N., Betancur, I., Ciobanu, A., Murphy, E., McCullough, D., & Grant, P. E. (2014). Time efficiency and diagnostic agreement of 2-D versus 3-D ultrasound acquisition of the neonatal brain. *Ultrasound in Medicine and Biology*, 40(8), 1804-1809.

21. Leahy R.M. Shattuck D.W. Brainsuite, 2016.

## CHAPITRE 5      ARTICLE 2 : DILATATION OF LATERAL VENTRICLES WITH BRAIN VOLUME IN INFANTS WITH 3D TRANSFONTANELLE US

Cet article a été soumis à MICCAI et présente la deuxième phase du projet où cette fois-ci, le volume du cerveau et les ventricules latéraux sont tous les deux segmentés automatiquement. La méthodologie pour atteindre cet objectif est décrite en détail, ainsi que les résultats de la segmentation automatique des ventricules latéraux et une analyse statistique des volumes extraits automatiquement.

### Auteurs

Marc-Antoine Boucher<sup>1,3</sup>, Sarah Lippé Ph.D.<sup>2,3</sup>, Ramy El-Jalbout M.D.<sup>4</sup>, Amélie Damphousse M.D.<sup>4</sup>, Samuel Kadoury Ph.D.<sup>1,3</sup>

### Affiliations

<sup>1</sup> MedICAL Laboratory, Polytechnique Montréal, Canada

<sup>2</sup> NED Laboratory, Department of Psychology, University of Montréal, Montréal, QC, Canada

<sup>3</sup> CHU Sainte-Justine Research Center, Montréal, QC, Canada

<sup>4</sup> Department of Radiology, CHU Sainte-Justine, Montréal, QC, Canada

## 5.1 Abstract

Ultrasound (US) is a common imaging modality used to assess brain development in newborns, since MRI is challenging due to immobilization issues, which requires sedation in most cases. Dilatation of the lateral ventricles in the brain is a risk factor for poorer neurodevelopment outcomes in infants. Hence, 3D US has the ability to assess the volume of the lateral ventricles similar to clinically standard MRI, but manual segmentation is time consuming. The objective of this study is to develop an approach quantifying the ratio of lateral ventricular dilation with respect to total brain volume using 3D US, which can assess the severity of macrocephaly. Automatic segmentation of the lateral ventricles is achieved with a multi-atlas deformable registration approach where the atlases are average MRI templates of specific ages. The registration is using locally linear correlation metrics for US-MRI fusion, followed by a refinement step using deformable mesh models. Total brain volume is estimated using a 3D ellipsoid modeling approach. Validation was performed on a cohort of 12 infants, ranging from 2 to 8.5 months old, where 3D US and MRI were used to compare brain volumes and lateral ventricles segmented in 3D US images. Lateral ventricles were segmented on this cohort and on 5 other patients with 3D US but no MRI. Automatically extracted volumes from 3D US show a high correlation and no statistically significant difference when compared to ground truth measurements. Differences in volume ratios was  $6.0 \pm 4.8\%$  compared to MRI, while lateral ventricular segmentation yielded a mean Dice coefficient of  $70.8 \pm 3.6\%$  and a mean absolute distance (MAD) of  $0.88 \pm 0.2\text{mm}$ , demonstrating the clinical benefit of this tool in paediatric ultrasound.

**Keywords** 3D Ultrasound, Brain volume, Lateral ventricles, Infants, Ventricular-brain volume ratio

## 5.2 Introduction

For newborns, conditions related to cerebrospinal fluid (CSF) like ventriculomegaly (VM) are common disorders, especially for premature newborns which are frequently associated with VM, white matter injury and intraventricular hemorrhage. For newborns, VM is defined as when atriums of lateral ventricles are greater than 10mm. Mild VM is associated with neurodevelopmental disorders (learning disorders, autism and hyperactivity deficit) and arises during fetal brain development which could be detected in ultrasound (US) (Gilmore et al. (2001a)). Consequences could still affect patients later in life as extreme preterm infants (born < 33 weeks) still have at adolescence a 6% decrease in whole brain volume, 11% decrease in cortical grey matter volume and a 42% increase in lateral ventricles size (Nosarti et al.

(2002)). While this demonstrates that preterm infants have a risk of decreased brain volume, Gilmore et al. (2008) demonstrated that prenatal VM for full term newborns could lead to an increase in ventricle, intracranial and cortical grey matter volumes. Changes in sub-cortical regions of the brain is associated with cognitive development and as such, to include diagnosis accuracy, the clinical assessment for VM should include ventricular-brain ratio.

For infants, non-invasive imaging modalities are required for macrocephaly or premature cases of newborns as well as cases related to neurosurgery or ischemic incident. Therefore, US is often used in neonates to image the developing brain as it is cost effective and easy access. If abnormalities are found, an MRI is often prescribed to improve the quality and extent of the brain coverage. However, MRI is less accessible than US and acquisition is challenging due to the need for immobilization and therefore the common use of sedation in the clinic. Recent 3D matrix-array transducers can acquire a volume quasi-instantly and acquisition through the fontanelle may become an alternative to MRI for some volumetric assessments, with previous studies evaluating the lateral ventricles with fairly good reliability using US (Gilmore et al. (2001b)). Since manual segmentation is time consuming, an automatic segmentation of the lateral ventricles and brain volume in 3D US can be relevant as an objective measure to assess VM in infants with a safe and accessible imaging modalities.

A few studies focused on the segmentation of lateral ventricles in neonatal brains with 3D US. Lateral ventricles were segmented semi-automatically from 3D US images in Qiu et al. (2015) with an overlap of 78.2% and mean distances of 0.65mm, but require manual initialization with landmarks. The work presented in Qiu et al. (2017) showed an automatic approach that successfully segmented the ventricles on newborn cerebral 3D US images (76.7% Dice). However, the brain volume, which is essential for ventricular-brain volume ratio computation was not evaluated and there were no statistical comparison performed between 3D US and MRI volumes. This method was also applied to intraventricular hemorrhage cases of newborns, and has yet to be validated on normal and on pathological cases. To the best of our knowledge, no study has been conducted to evaluate total brain volume or ventricular-brain volume ratio in an automatic fashion from 3D US.

## 5.3 Materials and Methods

### 5.3.1 Patient data

In this study, a first cohort of 12 infants aged between 2 and 8.5 months were recruited prospectively, with 3D US and T1 weighted MRI acquired within an hour apart. Ultrasound images were acquired through the fontanelle with an X6-1 matrix-array transducer (EPIQ 7

system, Philips Medical, Bothell, WA) while the MRI was acquired with a 3T MR 750 GE scanner, with a 8 channel head coil, an image resolution of 256 x 256 x 92, and pixel size of 0.78 x 0.78 x 1.2. 3D US was also acquired on 5 additional infants for evaluation purposes.

### 5.3.2 Total brain volume estimation from 3D US

In cerebral 3D US, the entire brain cannot be fully captured in a single volume even in neonates, due to the size of the transducer and limited acoustic window. Therefore, a total brain volume estimation based on an ellipsoid-fitting method was designed, which doesn't require volume stitching.

As shown in Fig.1, when fitting a 3D ellipsoid on the skull boundary, the anterior-inferior section of the ellipsoid (shown in dashed lines) overestimates the brain volume. Therefore we estimate the brain volume as a portion of the ellipsoid volume such that :  $V_{brain} = \frac{4}{3}abc\pi C_f$  where  $a$ ,  $b$  and  $c$  are the semi axes of the ellipsoid and  $C_f$  is a coefficient constant for all patients. From 10 MRI images, this coefficient is determined empirically in order to minimize the error between  $V_{brain}$  (based on the ellipsoid volume) and the ground truth brain volumes.

To apply the method on 3D US, skull stripping is first applied on the US image as illustrated in Fig.1(c)-(d). The proposed method performs a skull detection based on intensity threshold :  $V_{skull} = \{v | I(v) > I_{98} \text{ and } v \in A\}$  where  $V_{skull}$  is the set of all skull voxels,  $v$  a voxel in the 3D US image,  $I(v)$  the intensity of this voxel,  $I_{98}$  is the 98 percentile of the image intensities and  $A$  an area determined from the ellipsoid geometry as follows :

$$A = \{(x, y, z) | 0.8 < \frac{x^2}{a_v^2} + \frac{y^2}{b_v^2} + \frac{z^2}{c_v^2} < 1.3\}. \quad (5.1)$$

The centroid position of the brain used to estimate  $A$  is constant for all patients based on empiric observations,  $z_{center}$  is at 65% height level of the non-zero intensities, and  $x_{center}$  and  $y_{center}$  are in the middle of the non-zero intensities in the  $z_{center}$  plane. Since the size of the US image is fixed, and the pixel spacing changes according to the brain size,  $a_v$ ,  $b_v$  and  $c_v$  are the semi axes in fixed voxel size. Finally, the parameters of the ellipsoid shape are optimized to fit the detected boundaries from the overall appearance of the brain's shape.

Once the shape is obtained, the upper brain limit is approximated with Point 2 as the superior brain limit in 3D US and point 1 is the upper transducer position on the skull which is at the same height as point 2 (Fig. 5.1).

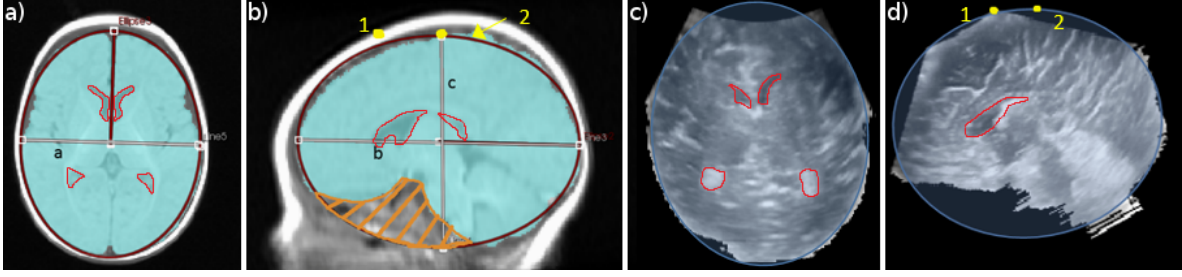


Figure 5.1 (a) Ellipsoid fitting on the MRI axial view ; (b) Ellipsoid fitting on the MRI sagittal view ; (c) Ellipsoid fitted on the stripped brain in 3D US axial view ; (d) Ellipsoid fitted on stripped brain in sagittal view 3D US. Lateral ventricles are outlined in red.

### 5.3.3 Lateral ventricular segmentation

The first step of the lateral ventricular segmentation method is a multi-atlas registration, where MRI atlases are registered to the infant's 3D US image. This is followed by a label fusion where the output is converted to a mesh. Finally, a deformable mesh based segmentation is applied to account for anatomical variabilities not captured by the atlases.

#### Initialization.

The orientation of the US images is first corrected by rotating the volume to match the orientation observed on the MRI atlases. This is performed by analysing the inferior skull region and identifying the principal orientation vectors of the head. Then, the brain in 3D US is extracted with the method described in 2.2 and its center position and size are calculated. Based on those measurements, a scaling and a translation are applied to the MRI atlases before the registration.

#### Atlas-based MRI/3D US registration.

Multimodal registration between 3DUS and MRI images is performed with a locally linear correlation metric ( $LC^2$ ) by Fuerst et al. (2014) which correlates MRI intensities and gradients with US intensities. For registration purposes, several MRI atlases of infants were combined in order to take into account anatomical variability, which included a 1yr atlas Cincinnati imaging center Altaye (2008), a 2-5 months atlas from the McConnell Brain Imaging Center Fonov (2009) and 9 MRI volumes from the ALBERTs pediatric atlas Gousias (2012).

The registration includes a rigid step with  $LC^2$  and non-rigid step with  $LC^2 + P$  where  $P$  is a pixel weighting term.  $P$  is a term created specifically to describe lateral ventricles in US by making use of the hypoechoic area (fluid cavities) and the hyperechoic area (choroid plexus).

Since only the US voxels included in the MRI ventricle label are analyzed,  $P$  is only added at the non-rigid registration step when the MRI labels are already roughly aligned to the US image :

$$P = \frac{C_1 \sum_{i=1}^N \epsilon_i \max(I_L - I(v_i), 0) + (1 - \epsilon_i) \max(I(v_i) - I_H, 0) + C_2}{N} \quad (5.2)$$

where  $\epsilon_i = 1$  when  $v_i$  is in the hypoechoic area and  $\epsilon_i = 0$  when  $v_i$  is in the hyperechoic area,  $C_1, C_2$  are coefficients adjusted to the intensities and  $N$  is the number of voxels in the MRI ventricle label. Moreover,  $P$  is adjusted to penalize smaller labels (which statistically have higher  $P$ )  $P_{adj}(V_k) = P(\frac{V_k}{V_M})^{\frac{1}{4}}$  where  $V_k$  is the active label volume and  $V_M$  the mean label volume.

The optimization of the registration process was performed using BOBYQA from Powell (2009) as proposed in Fuerst et al. (2014), which does not require the metric's derivatives. Registration is performed on the 11 MRI atlases and a selection of the top ranking ( $n=4$ ) exemplars is performed based on the resulting similarity metric. The fusion of registrations is accomplished with STAPLE Warfield et al. (2004) in order to create a probabilistic output of the labels on the 3D US images. A binary label for the lateral ventricles is then computed from the probabilistic map with all voxels having more than 80% probability of belonging to the lateral ventricles.

### Deformable mesh model.

Following the extraction of the binary labels based on the fusion process using STAPLE, morphological operations were applied to smooth the binary labels before it was converted to a surface mesh with a marching cubes algorithm. The mesh surface was sub-sampled to reduce computational complexity, by re-ordering the priority queue of mesh vertices and retriangulating the final mesh. Laplacian smoothing was performed on the mesh to smooth the surface prior to computing the normal vectors.

The mesh is deformed in an iterative fashion by minimizing the energy  $E = \alpha E_I + \beta E_E$  where  $E_I$  represents the internal energy of the system acting as a regularizer for the deformation and  $E_E$  represents the external energy of the system which drives to deform the mesh. The internal energy is defined as :

$$E_I = \sum_{n=1}^{N_e} d(\Delta D_{1_n}, \Delta D_{2_n}) \quad (5.3)$$

where  $N_e$  is the number of edges,  $d(.,.)$  the Manhattan distance in three dimension, with



$\Delta D_{1_n}$  and  $\Delta D_{2_n}$  the displacement of the first and the second vertex of edge  $n$  relatively to their initial position, respectively.

For every vertex, the term  $P$  is computed for the transformed mesh as  $P_{transform}$  and for the initial mesh as  $P_{initial}$ . The external energy  $E_E$  is computed as follows :

$$E_E = - \sum_{i=1}^{N_v} \left\{ \begin{array}{ll} \sqrt{P_{transform}} \Delta D_i \gamma & \text{if } P_{initial} \geq 0.4 \vee \Delta D_i > 0 \\ \sqrt{P_{transform}} \frac{1}{|\Delta D_i|} \gamma & \text{if } P_{initial} < 0.4 \wedge \Delta D_i < 0 \end{array} \right. \quad (5.4)$$

where  $N_v$  is the number of vertices,  $\Delta D_i$  is the displacement of vertex  $i$ ,  $\gamma = 1$  if  $|\Delta D_i| < l$  ( $l$  threshold set according to initial mesh) and  $\gamma = \frac{1}{|\Delta D_i|^2}$  otherwise.

The BFGS-limited memory version optimization algorithm is used to minimize the energy equation which is well suited for optimization problems with a high number of parameters.

### 5.3.4 Ventricles/Brain Volume Ratio

Once the volumes of the lateral ventricles  $V_{lat.ven}$  and the total brain  $V_{brain}$  are obtained, the volume ratio can be computed as follows  $ratio = \frac{V_{lat.ven}}{V_{brain}}$ .

## 5.4 Results

### 5.4.1 Brain volume comparison between 3D US and MRI

**Parameter selection.** For 10 MRI images (7 average templates and 3 individual images), the generated ellipsoid volumes were compared to the ground truth brain volumes. The best brain volume estimation with  $V_{brain}$  is achieved when  $C_f = 0.95$ , meaning the brain volume represents 95% of the ellipsoid volume.

Using this coefficient, a mean absolute difference of 2.7% and a maximum absolute difference of 4% was found between the estimated and ground truth brain volumes on the 10 examples used for  $C_f$  determination. The 10 MRI volumes were atlases of infants all under 1 years old.

**Manual segmentation.** For the cohort of 12 infants, the total brain volume from MRI which served as ground-truth was obtained automatically using the cortical surface extraction sequence of Brainsuite. To first assess the agreement between modalities, brain volumes were manually extracted in 3D US and compared to the MRI reference brain volume (mean and standard deviation of  $757^3 \pm 195 \text{cm}^3$ ). A correlation of  $r = 0.988$  was found between 3D US brain volume and MRI volume. There were no statistically significant difference between both distributions based on  $t$ -test ( $p = 0.309$ ) and  $F$ -test ( $p = 0.477$ ). The mean absolute error

was  $3.12 \pm 2.65\%$ .

**Automatic segmentation.** Finally, automatic brain volume assessment was performed in 3D US on the same 12 patients. Between 3D US and MRI, the correlation was  $r = 0.942$ , with no statistically significant difference between both distributions ( $T : p=0.541$ ) ( $F : p=0.273$ ). The mean and standard deviation of the absolute errors was  $7.73 \pm 7.52\%$  with the maximum error on a patient with abnormal brain volume due the approximation of the ellipsoid size.

#### 5.4.2 Lateral ventricles volume comparison between 3D US and MRI

For the comparison in ventricular volumes, manual segmentation was performed in 11 out of the 12 patients, as the US image quality was poor for a patient nearing 9 months in age. The segmentations were further validated by an experienced pediatric neuro-radiologist. Compared to the reference MRI ventricular volume (mean volume of  $11084 \text{ mm}^3 \pm 17295 \text{ mm}^3$ , median of  $5975 \text{ mm}^3$ ), there was a strong correlation in lateral ventricular volumes between 3D US and MRI ( $r = 0.999$ ), and there was no statistically significant difference between both distributions based on mean paired  $t$ -test and variance  $F$ -test ( $T : p = 0.204$ ) ( $F : p = 0.429$ ). The mean and standard deviation of the absolute differences was  $5.8 \pm 4.92\%$ . The worst individual result out of the 11 patients was due to the poor image quality linked to the infant's age (8.5 months) which is expected since the fontanelle opening is reduced due to bone maturation.

Then, automatically extracted lateral ventricular volumes in 3D US were compared to the ground truth MRI volumes on the cohort of 11 patients (mean and standard deviation MRI volumes were  $5309 \pm 985 \text{ mm}^3$ ). Two images had poor image quality, and one image had ventricles dilated to almost 5% of ratio and no MRI template could fit the  $63055 \text{ mm}^3$  lateral ventricle volume, showing the need to add more examples to the MRI brain template. Segmentation parameters were found empirically as  $C_1 = 0.02$ ,  $C_2 = 0.25$ ,  $I_L = 85 + (I_{mean} - 100)$ ,  $I_H = 115 + (I_{mean} - 100)$  where  $I_{mean}$  is the mean intensity of the US image non zero voxels,  $\alpha = 0.18$ ,  $\beta = 0.82$  and  $L = 2 \frac{V_k}{V_M}$ . For the volume comparison, a strong correlation ( $r = 0.848$ ) and no statistically significant difference were found based on  $t$ -test ( $p = 0.067$ ) and  $F$ -test ( $p = 0.276$ ) although there is a small under evaluation for the volume in 3D US (mean signed error of  $-6.91\%$ ). Absolute errors have a mean and standard deviation of  $9.84\% \pm 4.61\%$ .

### 5.4.3 Segmentation of lateral ventricles in 3D US

The segmentations were also performed on 5 additional patients with 3D US for a total of 16 infants (mean volume :  $6468 \pm 320 \text{mm}^3$ , max :  $13890 \text{mm}^3$ ). The accuracy was computed using expert manual segmentations as ground truth measures and the correlation with the automatically extracted volumes was  $r = 0.972$ . Table 5.1 summarizes the results with the Dice coefficient, the mean absolute distance (MAD) and the maximal absolute distance (Hausdorff) (based on the automatic segmentations comparison with the manual segmentations, both from 3D US). The results demonstrate a statistically significant improvement of the proposed method to STAPLE ( $p = 0.0004$  for Dice coefficient and  $p = 0.0016$  for MAD measures), as well as to the Atlas-based approach with mesh modeling ( $p = 0.0059$  for Dice coefficient and  $p = 0.0032$  for MAD measures). Fig. 5.2 illustrated two examples of segmented lateral ventricles lateral with color-coded error maps representing the surface distances from the ground truth.

Table 5.1 Comparison in accuracy of the lateral ventricular segmentation methods from 3D US, based on Dice coefficients, mean absolute distance and Hausdorff distance.

Methods	DICE (%)	MAD(mm)	Hausdorff(mm)
Atlas-based with $LC^2$ [8]	$57.4 \pm 7.8$	$1.33 \pm 0.44$	$8.55 \pm 3.42$
Atlas-based with area weights [8]	$60.4 \pm 7.5$	$1.14 \pm 0.30$	$7.52 \pm 2.81$
Atlas-based [8] + Mesh	$65.1 \pm 4.1$	$1.08 \pm 0.33$	$8.46 \pm 2.98$
Majority Voting (MV)	$65.0 \pm 4.0$	$1.01 \pm 0.30$	$7.59 \pm 3.40$
STAPLE [12]	$65.5 \pm 3.8$	$1.08 \pm 0.24$	$7.27 \pm 3.19$
<b>Proposed method</b>	$70.8 \pm 3.6$	$0.88 \pm 0.20$	$6.84 \pm 3.15$

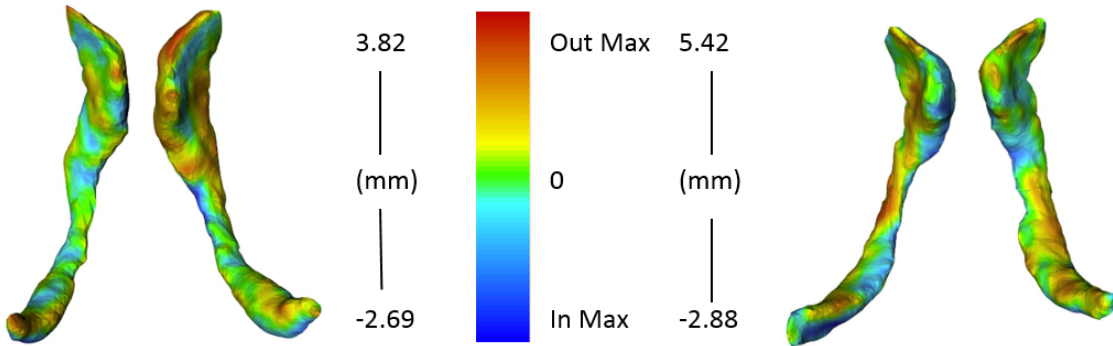


Figure 5.2 Two examples of segmented lateral ventricles from 3D US with error maps of the distance between the ground truth and automatic segmentation.

#### 5.4.4 Ventricular-total brain volume ratio in 3D US

For the 12 infants of the prospective cohort, the ground-truth ventricular ratios were computed from the MRI segmentations of the lateral ventricles and estimation of the brain volume. For the ratios from 3D US, the median difference was 0.00795, with a mean difference of  $0.0125 \pm 0.0144$ . One case of hydrocephaly yielded a ratio of 0.0558, which is concordant with literature where ratios below 0.01. In terms of concordance between MRI and 3D US, a correlation of  $r = 0.998$  demonstrate the strong agreement, and there was no statistically significant difference based on paired  $t$ -test ( $p = 0.672$ ) and  $F$ -test ( $p = 0.437$ ). The absolute errors yielded a mean and standard deviation of  $6.05 \pm 4.88\%$ .

### 5.5 Conclusion

In this paper, we presented an automatic method to extract lateral ventricles as well as total brain volumes from 3D ultrasound in infant brains. This allows for an automatic assessment of the lateral ventricles dilatation with respect to total brain volumes. Compared to MRI references, the volumes yielded a high correlation and indicate no statistically significant difference between both modalities. In addition, volume ratios can be obtained with a mean ratio slightly below 0.01, which is concordant with literature. For the limitations, the 3DUS-MRI volume comparison and validation was performed on a limited number of patients (12) which reduced the statistical power of the analysis. Our main contribution is the automatic extraction of the ventricular-brain ratio in 3D US which enables a true assessment of severity or outcome of the dilatation. Future work would include adding more MRI templates and an extensive validation with additional subjects, both with higher variability in ventricular volumes.

### 5.6 References

1. Gilmore, J. H., *et al.* (2001). Outcome in children with fetal mild ventriculomegaly : a case series. *Schizophrenia Research*, 48(2), 219-226.
2. Nosarti, C., *et al.* (2002). Adolescents who were born very preterm have decreased brain volumes. *Brain*, 125(7), 1616-1623.
3. Gilmore, J. H., *et al.* (2008). Prenatal mild ventriculomegaly predicts abnormal development of the neonatal brain. *Biological psychiatry*, 64(12), 1069-1076.
4. Gilmore, J. H., *et al.* (2001). (2001). Infant cerebral ventricle volume : a comparison of 3-D ultrasound and magnetic resonance imaging. *UMB*, 27(8), 1143-1146.

5. Qiu, W., *et al.* (2015). User-guided segmentation of preterm neonate ventricular system from 3-D ultrasound images using convex optimization. *UMB*, 41(2), 542-556.
6. Qiu, W., *et al.* (2017). Automatic segmentation approach to extracting neonatal cerebral ventricles from 3D ultrasound images. *Medical image analysis*, 35, 181-191.
7. Altaye, M., *et al.* (2008). Infant brain probability templates for MRI segmentation and normalization. *Neuroimage*, 43(4), 721-730.
8. Fonov, V. S., *et al.* (2009). Unbiased nonlinear average age-appropriate brain templates from birth to adulthood. *NeuroImage*, 47, S102.
9. Gousias, I. S., *et al.* (2012). Magnetic resonance imaging of the newborn brain : manual segmentation of labelled atlases in term-born and preterm infants. *Neuroimage*, 62(3), 1499-1509.
10. Fuerst, B., *et al.* (2014). Automatic ultrasound–MRI registration for neurosurgery using the 2D and 3D LC2 Metric. *Medical image analysis*, 18(8), 1312-1319.
11. Powell, M. J. (2009). The BOBYQA algorithm for bound constrained optimization without derivatives. *Cambridge NA Report NA2009/06*, University of Cambridge, Cambridge, 26-46.
12. Warfield, S. K., *et al.* (2004). Simultaneous truth and performance level estimation (STAPLE) : an algorithm for the validation of image segmentation. *IEEE transactions on medical imaging*, 23(7), 903-921.
13. Lorensen, W. E., & Cline, H. E. (1987, August). Marching cubes : A high resolution 3D surface construction algorithm. In *ACM siggraph computer graphics* (Vol. 21, No. 4, pp. 163-169). ACM.
14. Shattuck D.W., & Leahy Richard. : Brainsuite (2016)

## CHAPITRE 6 ASPECTS MÉTHODOLOGIQUES ET RÉSULTATS COMPLÉMENTAIRES

### 6.1 Supplément sur le modèle de segmentation par fusion d'atlas

Cette section décrit plus en détail des parties de la méthodologie du chapitre 5 qui ont été expliquées très brièvement en raison de la restriction du nombre de pages de la soumission. Il s'agit d'explications supplémentaires sur certaines étapes de la segmentation automatique des ventricules latéraux.

#### 6.1.1 Alignement et sélection du cerveau

La première étape avant le recalage consiste à aligner l'orientation spatiale de l'image US avec celle de l'IRM. En effet, l'image brute 3D US DICOM une fois convertie en Nifti ne possède pas la même orientation que les images IRM Nifti. Comme la sonde X6-1 de Phillips est rectangulaire (voir figure 4.1), l'orientation du côté le plus long détermine le plan principal acquis dans l'image. Une acquisition est effectuée avec le plan le plus large du faisceau dans le plan sagittal et une acquisition est effectuée avec le plan le plus large du faisceau dans le plan coronal. Comme la sonde subit parfois une rotation de 180 degrés, il y a quatre orientations possibles.

Étant donné que les images ont la même taille et que la conformation spatiale varie seulement selon les quatre orientations, une détection de l'orientation et une série de rotations permettraient d'aligner les différentes images échographiques dans le même système de référence. La détection automatique de l'orientation procède comme suit :

- 1) D'abord, la partie inférieure du crâne est analysée dans le plan axial. Le vecteur normal du plan est l'axe y et sa position est située à  $y_{\text{maximal}} - C$  où  $C = 50$  voxels.
- 2) Dans ce plan axial, l'algorithme calcule la coordonnée spatiale centrale  $Centre_I$  qui est le centre des intensités non nul ( $I! = 0$ ).
- 3) L'algorithme calcule la coordonnée spatiale centrale  $Centre_{I_{\text{crâne}}}$ , le centre des intensités du crâne  $I_{\text{crâne}}$ . Les voxels du crâne correspondent aux intensités très élevées où  $I_{\text{crâne}} > I_{\text{threshold}}$  et  $I_{\text{threshold}} = 98$ e rang pourcentile.
- 4) L'orientation est décidée selon la position de  $Centre_{\text{crâne}}$  par rapport à  $Centre_I$  comme montré sur la figure 6.1. La position de  $Centre_I$  est l'intersection des deux lignes en X et l'orientation est décidée selon le cadran dans lequel  $Centre_{\text{crâne}}$  est situé.

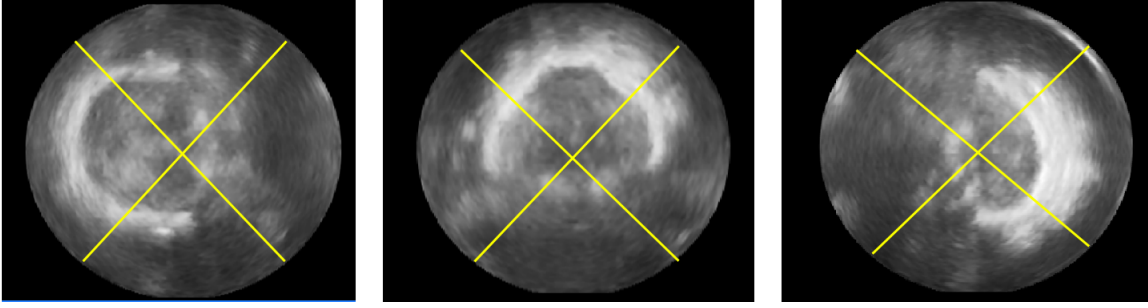


Figure 6.1 L'orientation est déterminée selon le cadran (Nord, Sud, Est, Ouest) de  $Centre_{crâne}$  par rapport à  $Centre_I$

Une fois l'orientation déterminée, l'alignement est réalisé en appliquant une série de rotations (1 ou 2) propre à l'orientation spécifique.

Par la suite, la sélection du cerveau expliquée précédemment à la section 3.3.2 est appliquée. En plus de permettre d'estimer le volume du cerveau avec l'ellipsoïde, l'isolation du cerveau permet également d'initialiser l'atlas IRM sur le cerveau 3D US en ajustant la position (translation) et la grandeur (mise à l'échelle) de l'atlas IRM. Cette translation et cette mise à l'échelle sont expliquées dans la prochaine section.

### 6.1.2 Initialisation et prétraitement

Avant le recalage, l'image IRM est initialisée avec l'image échographique. En plus de changer l'orientation de l'image d'US, le cerveau de l'atlas IRM doit avoir une position et une échelle proches de celles de l'image 3D US, sinon le recalage est très difficile, voire erroné. En effet, l'optimisateur utilisé (BOBYQA) a des bornes fixées et la solution finale doit être proche de l'état de départ afin d'avoir une convergence optimale dans un temps raisonnable.

D'abord, le cerveau de l'atlas IRM est extrait avec un masque. Puis une mise à l'échelle sur l'image IRM est effectuée en comparant les mesures de longueur, largeur et hauteur du cerveau en IRM à ceux extraites en US précédemment. Ceci permet au recalage rigide d'optimiser la superposition des deux cerveaux de tailles très similaires. Sans la mise à l'échelle, l'optimisateur pourrait appliquer de manière erronée des rotations et translations à un problème d'échelle. Ensuite, le centre des deux cerveaux est extrait et une translation est appliquée sur l'image IRM afin d'aligner leur centre.

La dernière étape consiste à diminuer la résolution de l'image US afin de réduire le temps de calcul du recalage. Diminuer la résolution réduit aussi la qualité des images, c'est pourquoi un compromis est trouvé entre le temps de calcul et le résultat. Dans ce projet, la résolution est

réduite d'un facteur de deux dans chacune des trois dimensions de l'image US. La résolution des atlas IRM n'est pas modifiée car l'image IRM brute est de plus faible résolution que l'image échographique et dans la  $LC^2$ , ce sont les voxels de l'image 3D US qui définissent le nombre de «patches» parcourues.

## 6.2 Résultats complémentaires

Les deux chapitres précédents ont présenté la méthodologie et les résultats afin d'extraire le volume du cerveau et les ventricules latéraux avec des images échographiques en 3D. Pour la méthode de segmentation des ventricules latéraux, certaines expériences ont été réalisées, mais n'ont pas été incluses dans la soumission de MICCAI en raison de la restriction de la longueur du document. Ces tests portent principalement sur la méthodologie liée à la sélection des images après les recalages et la fusion de celles-ci.

### 6.2.1 Sélection d'images pour la fusion

Cette section discute des résultats comparatifs entre la  $LC^2$  pour deux atlas différents dans une perspective de sélection d'atlas IRM. En effet, une fois que le recalage avec les différents atlas est terminé, une sélection des meilleurs atlas doit être réalisée automatiquement. Une mesure quantitative doit donc refléter la précision du recalage, afin de déterminer quelles images choisir pour la fusion. Le DICE représente la précision mais il est alors inconnu. Dans la méthodologie, la  $LC^2$  est minimisée et les résultats de celle-ci sont présentés dans le tableau 6.1.

Tableau 6.1 Comparaison des résultats de mesures  $LC^2$  finales après le recalage affine de deux atlas

Patient	$LC^2$ Atlas Cin Altaye (2008)	$LC^2$ Atlas BIC Fonov (2009)	Meilleur recalage	Décision avec $LC^2$
Patient 1	0.748	0.811	BIC	Erroné
Patient 2	0.736	0.777	BIC	Erroné
Patient 5	0.734	0.791	Cin	Vrai
Patient 7	0.741	0.795	Cin	Vrai
Patient 8	0.742	0.793	BIC	Erroné
Patient 11	0.702	0.757	BIC	Erroné
Patient 13	0.664	Échec	Cin	Vrai
Co 003	0.723	0.744	Cin	Vrai
MA 006	0.739	0.766	BIC	Erroné
MA 007	0.747	0.805	Cin	Vrai
Moyenne/taux	0.727	0.782	5 : BIC/5 :Cin	50%



Comme le tableau 6.1 le démontre, la  $LC^2$  est systématiquement plus faible pour l’atlas du centre de Cincinnati Altaye (2008) en raison de la différence des intensités et des gradients des deux atlas IRM. Il n’est donc pas possible de sélectionner les atlas pour la fusion basée sur la  $LC^2$  directement. Le tableau 6.2 montre les mêmes résultats où la  $LC^2$  de Altaye (2008) est ajustée pour que les deux séries de recalage d’atlas aient la même moyenne de  $LC^2$  au final.

Tableau 6.2 Comparaison des résultats de  $LC^2$  finales après le recalage affine de deux atlas IRM

Patients	$LC^2$ Atlas Cin Altaye (2008)	$LC^2$ Atlas BIC Fonov (2009)	Meilleur recalage	Décision avec $LC^2$
Patient 1	0.805	0.811	BIC	Erroné
Patient 2	0.792	0.777	BIC	Vrai
Patient 5	0.790	0.791	Cin	Vrai
Patient 7	0.797	0.795	Cin	Erroné
Patient 8	0.798	0.793	BIC	Vrai
Patient 11	0.755	0.757	BIC	Erroné
Patient 13	0.714	Échec	Cin	Vrai
Co 003	0.777	0.744	Cin	Erroné
MA 006	0.795	0.766	BIC	Vrai
MA 007	0.804	0.805	Cin	Vrai
Moyenne/taux	0.782	0.782	5 : BIC/5 : Cin	60%

Le tableau 6.2 montre que malgré l’ajustement des  $LC^2$  afin de normaliser les moyennes, l’amélioration est faible et cela ne permet pas encore un choix approprié pour la fusion. Une autre mesure ou une modification de la  $LC^2$  doit être proposée afin de pouvoir choisir les meilleurs atlas pour la fusion.

Comme le montre la figure 6.2, les ventricules latéraux des nouveau-nés possèdent deux régions distinctes, soit la cavité de fluide et le plexus choroïde. La cavité de fluide est la région hypoéchogène en raison de l’impédance acoustique  $Z$  du fluide qui est relativement homogène et plus faible que les tissus du cerveau. Le plexus choroïde est la couche de tissu dense qui apparaît sur la partie postérieure des ventricules et est représentée par la région hyperéchogène en raison du  $Z$  plus élevé pour le plexus choroïde que pour le fluide. En fonction de ces deux sous-régions hypo et hyperéchogène, une nouvelle mesure est développée afin d’évaluer la précision du recalage entre les différents atlas. Cette mesure est  $P$  (équation 5.2) qui attribue un poids à chaque voxel de l’image 3D US inclus dans l’étiquette des ventricules de l’image IRM. Cette mesure est appliquée pour évaluer la précision du recalage pour les deux mêmes atlas afin de choisir le meilleur des deux après le recalage. Les résultats sont montrés dans le tableau 6.3.

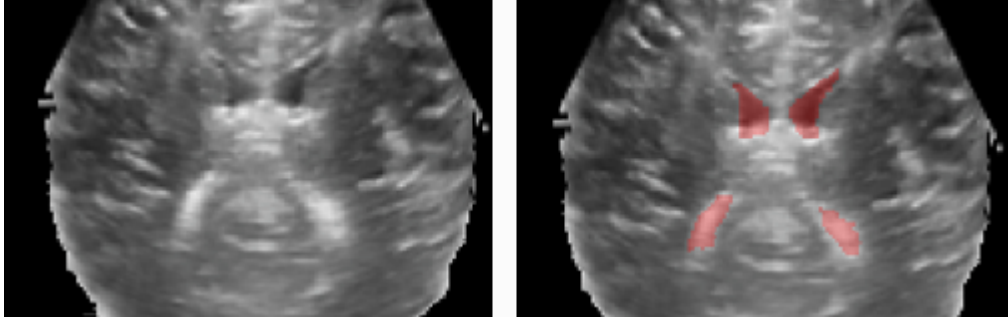


Figure 6.2 Vue axiale de la segmentation manuelle des ventricules latéraux sur 3D US pour le patient 5. À gauche, l'image source, à droite à l'image segmentée.

Tableau 6.3 Comparaison des résultats de mesures de  $P$  pour le choix du meilleur recalage des deux atlas

Patients	$P$ Atlas Cin Altaye (2008)	$P$ Atlas BIC Fonov (2009)	Meilleur recalage	Décision avec $LC^2$
Patient 1	0.453	0.569	BIC	Vrai
Patient 2	0.632	0.648	BIC	Vrai
Patient 5	0.533	0.479	Cin	Vrai
Patient 7	0.631	0.613	Cin	Vrai
Patient 8	0.458	0.461	BIC	Vrai
Patient 11	0.447	0.389	BIC	Erroné
Patient 13	0.504	Échec	Cin	Vrai
Co 003	0.496	0.488	Cin	Vrai
MA 006	0.497	0.514	BIC	Vrai
MA 007	0.448	0.404	Cin	Vrai
Moyenne/taux	0.510	0.507	5 : BIC/5 :Cin	90%

Cette nouvelle mesure est plus adaptée pour la comparaison du recalage de différents atlas avec la même image 3D US. En effet, les intensités et gradients de l'image IRM ne sont pas inclus dans la mesure et seule la précision de l'étiquette des ventricules compte, rendant la mesure plus indépendante des caractéristiques de l'image IRM.

Comme mentionné dans la section 5.3.3, la mesure de  $P$  est corrigée avec  $P_{adj}$  pour éliminer le biais de l'influence de la taille des ventricules et une métrique composée de la  $LC^2$  et de  $P_{adj}$  est proposée. Cette métrique est utilisée seulement au niveau du recalage par transformation affine, car les deux images doivent avoir une superposition des structures ventriculaires déjà adéquate avant d'utiliser  $P_{adj}$ . Puis, cette métrique est minimisée sous la forme  $LC^2m = LC^2 + (1 - P_{adj})/3$  afin de résoudre le problème de recalage. La sélection des meilleures images pour la fusion a été testée de manière plus exhaustive avec six images individuelles et les deux mêmes atlas. Parmi les huit images utilisées, les quatre meilleures sont sélectionnées

et les résultats se retrouvent dans le tableau 6.4.

Tableau 6.4 Comparaison de la réussite sur la sélection des 4 meilleurs recalages avec  $P_{adj}$  et  $LC^2$

Patient	$P_{adj}$	$LC^2m$
Patient 1	4/4	3/4
Patient 2	4/4	3/4
Patient 5	4/4	4/4
Patient 7	4/4	4/4
Patient 8	3/4	4/4
Patient 11	2/4	4/4
Patient 13	3/4	3/4
Co 003	3/4	4/4
MA 006	3/4	3/4
MA 007	4/4	4/4
Taux de réussite	85%	90%

La combinaison de la  $LC^2$  et de  $P_{adj}$  permet une très bonne sélection avec un seuil de 90% de justesse de sélection. La mesure  $P_{adj}$  comble les lacunes de la  $LC^2$  en terme de comparaison de la précision de différents atlas recalés pour la même image fixe et la combinaison de ceux-ci permet la sélection la plus équilibrée. De plus, l'ajout de cette pondération des voxels améliore le recalage affine comme le montrent les deux premières lignes du tableau 5.1 du chapitre précédent.

### 6.2.2 Fusion d'images

Cette partie du chapitre présente plusieurs tests de fusion réalisés, afin de choisir la méthode de fusion et le nombre d'images optimales. Deux composantes ont été analysées : la précision du recalage mesurée avec le coefficient DICE et MAD (mean absolute distance) et le volume ventriculaire généré. Le volume et la précision sont comparés avec la segmentation manuelle comme standard de référence. Dans les images recalées, une sélection des meilleures images est réalisée et celles-ci sont fusionnées avec Majority Voting (MV) ou STAPLE. Le nombre d'images sélectionnées et les deux méthodes de fusions sont testés dans les tableaux 6.5 et 6.6.

Le tableau 6.5 résume les résultats préliminaires pour un recalage avec 10 patients où pour chaque patient, le recalage a été effectué avec neuf images IRM. Les résultats de la fusion avec une sélection de trois ou quatre meilleures images y sont affichées.

Le tableau 6.6 résume les résultats préliminaires pour un recalage avec 12 patients où pour chaque patient le recalage a été effectué avec 11 images IRM. Une sélection des quatre ou

Tableau 6.5 Résultat comparatif préliminaire avec 10 patients sur la fusion avec Majority Voting et STAPLE de trois ou quatre images IRM

Méthode	DICE (%)	MAD(mm)	Écart absolu volume	Écart relatif volume
MV (3 images)	63.2% $\pm$ 4.2	0.94 $\pm$ 0.10	32.5% $\pm$ 13.2	-32.5% $\pm$ 13.2
STAPLE (3 images)	63.5% $\pm$ 3.6	1.03 $\pm$ 0.13	14.3% $\pm$ 10.2	-13.9% $\pm$ 10.9
MV (4 images)	63.8% $\pm$ 4.5	1.02 $\pm$ 0.18	16.36% $\pm$ 9.3	-13.45% $\pm$ 13.5
STAPLE (4 images)	62.9% $\pm$ 4.7	1.11 $\pm$ 0.28	11.22% $\pm$ 6.9	-4.95% $\pm$ 12.7

cinq meilleures images est réalisée et les résultats sont comparés.

Tableau 6.6 Résultat comparatif préliminaire avec 12 patients sur la fusion avec Majority Voting et STAPLE de quatre ou cinq images IRM

Méthode	DICE (%)	MAD(mm)	Écart absolu volume	Écart relatif volume
MV (4 images)	63.6% $\pm$ 4.7	1.08 $\pm$ 0.23	17.4% $\pm$ 14.9	-12.6% $\pm$ 19.4
STAPLE (4 images)	63.5% $\pm$ 3.6	1.14 $\pm$ 0.22	15.3% $\pm$ 7.3	-2.5% $\pm$ 17.3
MV (5 images)	60.9% $\pm$ 5.9	1.07 $\pm$ 0.31	30.5% $\pm$ 18.0	-28.7% $\pm$ 21.0
STAPLE (5 images)	61.6% $\pm$ 5.3	1.36 $\pm$ 0.39	29.1% $\pm$ 21.1	21.4% $\pm$ 29.4

En analysant les deux tableaux, plusieurs conclusions peuvent être tirées tant au niveau de la précision de la segmentation que du volume généré. Au niveau de l'effet de la méthode de fusion sur le volume, STAPLE engendre des volumes supérieurs ou égaux à MV, mais jamais plus faibles. Ceci est dû au fait que par le processus de vote, MV, va ignorer les extrémités et les contours du ventricule de volume supérieur s'il dépasse les autres étiquettes. Par contre, STAPLE va prendre en compte tous les ventricules dans le résultat final et est donc plus influencé par les ventricules de volume supérieur. En moyenne, STAPLE engendre des volumes plus élevés que MV pour notre échantillon. Pour ce qui est du nombre d'images, ajouter une image à la fusion augmente normalement le volume pour STAPLE, tandis que pour MV, cela dépend du volume ventriculaire de l'image ajoutée.

Pour la précision, MV engendre un meilleur MAD que STAPLE et le DICE est similaire entre MV et STAPLE. En raison de la nature des procédés, MV va ignorer les portions des ventricules trop extrêmes alors que STAPLE va les considérer dans le résultat final, ce qui explique la différence au niveau de la distance (MAD). Il est également possible qu'ajouter une image sélectionnée baisse légèrement la précision, car celle-ci peut avoir un recalage moins précis que les premières images. Il s'agit donc de trouver le bon compromis entre la précision de la segmentation et le volume généré.

En fonction de ces expériences, la méthode choisie est de sélectionner les quatre meilleures

images et de les fusionner avec STAPLE. Ce choix est principalement basé sur la comparaison des volumes. En effet, pour une sélection de trois ou quatre images, la précision est similaire entre les deux méthodes et la différence principale est dans le volume. Pour la moyenne de la cohorte, MV sous-estime toujours le volume tandis que le volume généré par STAPLE est dépendant du nombre et du choix des images sélectionnées pour la fusion. Après les tests montrés dans ce chapitre, le nombre d'images afin d'avoir un volume optimal pour la fusion est quatre et celle-ci sont fusionnées avec STAPLE.

## CHAPITRE 7 DISCUSSION GÉNÉRALE

### 7.1 Métrique pour le recalage

Le recalage entre l'image 3D US et les atlas IRM est une partie importante dans la méthodologie de segmentation. La  $LC^2$  a été choisie comme métrique pour effectuer ce recalage et bien que le recalage multimodal entre l'IRM et l'US est complexe et spécifique, il existe également d'autres méthodes pour cette problématique. Dans Qiu et al. (2017), le recalage est effectué avec les contours des deux images où les contours de l'image 3D US sont extraits avec la congruence de phase. Cette méthode est adéquate pour l'étude de Qiu et al. (2017) qui est effectuée avec des nouveau-nés souffrant d'HIV. Notre étude inclut une grande proportion de patients sains et quelque-uns cas avec une légère dilatation ventriculaire et un cas d'hydrocéphalie. Dans notre cohorte de patients, les contours des images 3D US ne sont pas tous cohérents avec leur équivalent en IRM en raison des plexus choroïdes. Dans les ventricules très dilatés des nouveau-nés avec une HIV, les plexus choroïdes sont négligeables ; par contre chez les patients sains âgés de quelques mois, ils apparaissent de manière significative et occupent une proportion significative des ventricules sur l'image US. La délimitation entre ceux-ci et la cavité de fluide n'apparaît pas de la même façon ou à la même position en US et en IRM en raison du fort gradient de l'image IRM qui est légèrement diffusé en US. En effet, alors que le plexus choroïde représente une petite portion des ventricules sur l'image IRM, il apparaît de manière nette en US et occupe un espace plus grand sur l'image.

Il aurait été également possible d'utiliser des marqueurs, mais l'objectif était que le recalage se réalise automatiquement et l'extraction automatique de fiduciels comme repères anatomiques est difficile à réaliser sur les images échographiques. Entre autres, la présence d'artéfacts nuit au procédé. De plus, il y a une grande variabilité dans les intensités et textures observées entre les différents patients. La variabilité est particulièrement prononcée pour les délimitations entre les différents tissus au niveau de la partie antérieure des ventricules. Comme il est difficile d'utiliser des métriques géométriques, une approche iconique est privilégiée.

Comme discuté dans la section 2.7, le recalage multimodal inclut d'importants défis et la métrique traditionnelle d'information mutuelle n'est pas bien adaptée pour une application directe au recalage avec l'US. D'autres méthodes ont réussi le recalage mais elles requerraient un prétraitement afin d'isoler des structures ou de créer une pseudo-image US ; par conséquent le recalage ne peut donc pas être appliqué directement sans modifications sur les images. Plusieurs études ont démontré le potentiel des métriques basées sur la corrélation pour faire le recalage US-IRM, à commencer par les travaux de Roche et al. (1998) et Roche

et al. (2001). Une des difficultés principales du recalage US-IRM est qu'il y a beaucoup d'in-homogénéités spatiales à travers l'image US en raison de la présence d'artéfacts d'ombrage ou d'atténuation alors que l'image IRM est plus homogène. C'est pourquoi une métrique qui s'adapte spatialement et qui est calculée localement est plus adaptée à cette contrainte liée aux images échographiques. Plusieurs études ont suivi cette rationalité ; par exemple Klein et al. (2008) et Rivaz et al. (2014) ont adapté l'information mutuelle pour la rendre plus locale ou contextuelle. En reprenant le travail de corrélation de Roche et al. (2001), Fuerst et al. (2014) a proposé la métrique  $LC^2$  utilisée dans ce projet. Rivaz et al. (2015) a également repris le ratio de corrélation, mais en l'appliquant localement à des voisinages. Les deux utilisent donc le principe du ratio de corrélation où les coefficients précis sont adaptés localement. La méthode de Rivaz et al. (2015) calcule la dérivée analytique de la métrique afin de l'utiliser dans le processus d'optimisation tandis que Fuerst et al. (2014) utilise l'optimisateur BOBYQA qui n'a pas besoin de la dérivée.

Comme mentionné avec la  $LC^2$ , des liens peuvent être établis entre l'image échographique et l'image du gradient de l'IRM. La figure 7.1 montre la comparaison entre l'image IRM, le gradient de l'image IRM et l'image échographique pour un patient de la première cohorte.



Figure 7.1 Images des ventricules pour un patient de la première cohorte. À gauche l'image IRM, au milieu le gradient de l'image IRM et à droite l'image échographique.

La partie postérieure des ventricules inclut le plexus choroïde, partie à intensité très élevée sur l'image IRM. L'image du gradient de l'IRM montre de très forts gradients aux contours du plexus choroïde et à certaines limites des ventricules. Ceux-ci se traduisent en intensités très élevées sur l'image échographique en raison de la grande différence d'impédance acoustique  $Z$  qui cause une importante réflexion des ondes acoustiques. En raison entre autres de la réfraction des ondes et autres obstacles à la propagation, cette intense réflexion est légèrement plus diffuse et plus étendue sur l'image échographique ; par conséquent la partie postérieure des ventricules latéraux est complètement une région hyperéchogène.

Pour les parties antérieures des ventricules, la représentation dépend de la dimension des sections. Une corne antérieure de taille significative est normalement plus hypoéchogène en raison de la cavité de fluide qui est plus homogène. Par contre, une corne antérieure plus étroite et mince, peut être représentée de manière plus hétérogène en échographie. En effet, bien que la cavité intérieure du fluide est plus hypoéchogène, celle-ci est très étroite et les contours des ventricules peuvent avoir une intensité très élevée sur l'image échographique en raison de la différence de  $Z$ . Sur la figure 2.4, la partie antérieure droite est hypoéchogène et inclut la transition des intensités avec le gris dans les ventricules. Par contre, la partie antérieure gauche est plus mince et comme l'image IRM montre les gradients des contours de la pointe presque collés, une intensité plus élevée est affichée sur l'image échographique. Des lignes d'intensités élevées peuvent donc délimiter les ventricules et également être incluses dans ceux-ci.

Une limitation de l'approche du recalage avec la  $LC^2$  est le temps de calcul nécessaire. La  $LC^2$  est calculée localement sur des voisinages de  $7 \times 7 \times 7$ , où chaque voisinage a ses propres coefficients de corrélation, et le poids de chaque  $LC^2$  locale est pondéré dans la  $LC^2$  globale par la variance de ce voisinage dans l'image 3D US. En raison du voisinage de 343 voxels, la métrique prend un temps significatif pour être calculé. Afin d'accélérer le processus, la résolution de l'image originale est réduite par deux dans chaque dimension et le calcul de la métrique est contraint à la région centrale du cerveau qui inclut le système ventriculaire. En réalisant un procédé de parallélisation «multi-thread» sur les 8 threads du CPU, la métrique peut prendre de 6 à 7 secondes pour être calculée sur la région de l'image ; par conséquent, le recalage rigide peut prendre entre 5 à 10 minutes et le recalage affine 20 à 40 minutes.

## 7.2 Limite du recalage

Le recalage est réalisé avec 11 images IRM, incluant 2 atlas et 9 images individuelles et le processus a encore plusieurs limitations. Bien que le recalage fonctionne adéquatement, il manque encore de robustesse, car il est dépendant de la qualité des images utilisées. En effet, sur les 11 images 3D US de la première cohorte, le recalage a échoué pour deux des patients en raison de la mauvaise qualité des images. Ces deux patients sont les plus âgés de la cohorte (Patient 6 : 8m 17j ; Patient 12 : 8m 0j) et la difficulté reliée à l'âge était anticipée, car la fontanelle qui sert de fenêtre acoustique se referme lorsque le nouveau-né vieillit, affectant la transmission des ondes acoustiques et la qualité des images. La troisième image qui a posé des problèmes est celle du patient 4 qui est un cas pathologique souffrant d'hydrocéphalie où les ventricules sont largement dilatés. La limitation dans ce cas est le manque de «template» ou d'images IRM dans le procédé de recalage, car son anatomie était très différente de tous



les atlas ou images individuelles et aucun de ceux-ci n'ont réussi un recalage adéquat.

### 7.3 Fusion d'images IRM

Dans cette section, l'approche méthodologique de la fusion sera plus amplement discutée.

Comme mentionné, la sélection des images pour la fusion est réalisée sur la métrique qui combine la  $LC^2$  et  $P_{adj}$ . En effet,  $P$  a été créé pour améliorer le recalage, mais également pour ordonner la qualité des résultats du recalage. Un inconvénient de la  $LC^2$  est qu'une comparaison de la métrique finale entre les différentes images IRM ou atlas ne permet pas d'obtenir une bonne classification. En effet, la mesure finale de la  $LC^2$  est liée à l'image IRM, car elle dépend du gradient et du niveau d'intensité des voxels analysés dans la région. Elle est donc souvent supérieure ou inférieure pour certains atlas IRM, et même après une normalisation selon la moyenne des  $LC^2$  entre les atlas, la  $LC^2$  ne permet pas de sélectionner les meilleurs cas d'IRM recalés.

Par contre, lorsqu'une comparaison entre le recalage des différents atlas IRM sur la même image 3D US est nécessaire,  $P_{adj}$  a l'avantage de mieux refléter la précision du recalage et donc la superposition des sous-régions ventriculaires de l'image IRM sur les ventricules de l'image US. L'inconvénient majeur de  $P$  est de favoriser des régions ventriculaires réduites en taille dans une comparaison entre différents atlas et cet aspect a été corrigé avec  $P_{adj}$ . L'utilisation de la métrique qui combine la  $LC^2$  et  $P_{adj}$  permet donc de sélectionner de manière adéquate les meilleurs atlas ou images individuelles IRM recalés sur l'image source en US.

Dans Qiu et al. (2017), la sélection des meilleurs atlas pour la fusion se réalise avec les 50% meilleurs. Ici 11 atlas et images individuelles sont utilisés. Une sélection des trois, quatre et cinq meilleurs est réalisée afin d'analyser le meilleur seuil de sélection.

Pour la méthode de fusion, deux techniques sont utilisées et testées, soit Majority Voting (MV) et STAPLE de Warfield et al. (2004). MV fait simplement une fusion avec un processus de vote où les différentes images ont la même importance. Pour chaque voxel, le vote est réalisé et le voxel est intégré dans le résultat de la région finale si la majorité des images recalées et sélectionnées considère ce voxel comme étant dans la région cible. La deuxième méthode est STAPLE et est plus complexe en calcul. STAPLE réalise une estimation de la performance de chaque segmentation puis crée une carte probabiliste de la combinaison optimale des segmentations.

Dans une comparaison entre différents atlas, la combinaison  $LC^2 + P_{adj}$  permet une bonne sélection des meilleurs atlas, mais la mesure n'est pas non plus nécessairement proportionnelle à la précision du recalage. Par conséquent, intégrer des poids pour le processus de vote ne va

pas nécessairement améliorer le résultat. De plus, une autre limitation est le nombre réduit d'atlas et images IRM utilisés dans le recalage, ce qui est particulièrement limitant dans le cas des patients qui ont des ventricules avec une forme ou taille dans les extrêmes. En effet, ceux-ci peuvent avoir seulement une des images sélectionnées qui reflète leur particularité tandis que les autres images sélectionnées, bien que recalées avec précision, ont des ventricules plutôt dans la norme. Par conséquent, un processus de vote même avec des poids risque de ne pas mettre en valeur les particularités de taille ou forme des ventricules qui peuvent être représentées de manière minoritaire dans les images sélectionnées. STAPLE fonctionne différemment. Un aspect important de STAPLE est qu'il fut également créé pour être appliqué en clinique avec des segmentations manuelles réalisées par différents cliniciens. En observant et comparant STAPLE à d'autres méthodes de fusion, nous avons pu observer que STAPLE accorde plus d'importance aux particularités et aux différences entre les segmentations et crée une région moins dans la norme que d'autres méthodes. Donc, STAPLE produit un résultat qui reflète mieux la forme et taille des différentes images sélectionnées et permet de générer des modèles plus spécifiques.

D'autres méthodes telles que «Joint Label Fusion» ont donné des résultats supérieurs à STAPLE dans certaines applications. Par contre, Joint label fusion est une extension du processus de vote où les poids sont calculés pour minimiser l'erreur totale de fusion en se basant sur la probabilité jointe d'erreur pour deux atlas. Cette même probabilité est calculée en comparant les intensités de la paire d'atlas et de l'image cible. Dans notre cas avec une image US comme image cible, comme les intensités ne peuvent être directement comparées en raison du caractère multimodal et que la  $LC^2$  n'est pas bien adaptée pour comparer plusieurs atlas IRM avec l'image US, cette comparaison pour calculer la probabilité devient plus difficile et complexe à réaliser. De plus, un processus de vote peut ne pas être bien adapté à notre fusion comme expliqué plus haut d'autant plus que le volume généré est possiblement plus important que la précision de la segmentation.

## 7.4 Modèle déformable

Dans ce projet, la dernière étape de la segmentation des ventricules latéraux est la déformation d'un maillage par un processus de minimisation d'énergie. Ce procédé inclut une énergie interne représentée par une contrainte de forme et une énergie externe qui utilise le terme  $P$  dans le calcul. Dans beaucoup de segmentations par maillage, les informations de gradients sont utilisées afin que le maillage épouse les contours de la région cible. Dans le cas des ventricules latéraux de notre projet, utiliser les contours de l'image 3D US pouvait entraîner une erreur, car il y a un gradient très fort à la jonction entre la cavité de fluide et le plexus

choroïde. Cette jonction influence les contours du maillage vers une limite qui n'est pas les contours des ventricules latéraux et engendre ainsi une erreur.

Bien que le calcul de l'énergie externe utilisé dans cette déformation soit relativement simple, il permet une amélioration de la précision de segmentation. Bien que la majorité des ventricules latéraux soient bien définis par la modélisation des intensités de  $P$ , certains cas ont des intensités moins prononcées, des textures différentes et une délimitation des ventricules plus axée sur les frontières que l'intensité prononcée de la région. Une amélioration pourrait être d'inclure des informations sur les contours des ventricules, mais seulement sur certaines parties du maillage afin d'éviter le problème mentionné précédemment avec la jonction entre la cavité de fluide et les plexus choroïdes. Une autre amélioration serait d'ajouter des descripteurs de textures qui auraient été définis à partir des segmentations manuelles et seraient utilisés dans l'énergie externe.

Une autre contrainte du modèle est le temps nécessaire afin de réaliser le processus de déformation par optimisation. L'optimisation est réalisée avec chacun des sommets du maillage comme paramètre et le très grand nombre de sommets rend le processus coûteux en temps. Le maillage des deux ventricules a originalement environ 14 000 points, nombre qui est réduit de moitié par plusieurs processus de filtrage. Bien qu'une itération avec le calcul d'énergie prenne moins de 1 seconde, le procédé d'optimisation prend plusieurs heures à converger en raison du grand nombre de paramètres (sommets) transformés. Une autre forme d'énergie externe a été également conçue et testée. Celle-ci était sous la forme plus traditionnelle d'un critère de région où l'algorithme recherche la limite extérieure de la région (basé sur un critère incluant le terme  $P$ ) et l'algorithme cherche à minimiser la distance entre le maillage et la limite extérieure. Cette forme obtenait des résultats similaires à la méthode présentée, mais la convergence était significativement plus longue.

## 7.5 Validation

L'échographie n'est pas la méthode d'imagerie qui permet typiquement d'évaluer de manière fidèle les caractéristiques des tissus et les volumes de régions anatomiques. Sa résolution est très variable et son contraste n'est pas optimal pour voir les frontières entre les différents tissus; de plus, il y a souvent la présence de plusieurs artéfacts. Notre validation inclut donc des images IRM pour vérifier les volumes extraits des images 3D US de la première cohorte, ce qui rend notre expérience plus rigoureuse et plus significative. Par contre, le nombre de patients étant limité à 12 pour la première cohorte, une validation plus étendue serait donc nécessaire pour réaliser des applications cliniques. Une plus grande cohorte de sujets avec des images IRM incluant des cas de patients sains, VM légère, VM sévère, HIV et hydrocéphalie

serait la prochaine étape de la validation. Bref, une grande variabilité de volumes de cerveau, ventricules et ratio volumique ventricules-cerveau pour l'analyse augmenterait la confiance de la validation. De plus, les mesures de circonférence de tête (HC) obtenues en clinique devraient être acquises afin de comparer le volume du cerveau extrait d'images d'IRM et 3D US avec la mesure de HC. Finalement, les segmentations manuelles pourraient être réalisées par deux experts différents afin de valider les volumes plus rigoureusement et de comparer les résultats obtenus par les deux experts entre eux, avec des mesures de DICE par exemple.

## 7.6 Perspectives cliniques

Le projet de ce mémoire est lié à une application précise et à un besoin clinique bien réel. En effet, le projet présente la méthodologie pour extraire automatiquement le volume des ventricules latéraux, le volume du cerveau et finalement le ratio volumique ventricule-cerveau. L'estimation du volume du cerveau en 3D US par notre méthode a aussi un fort potentiel clinique puisqu'il a été démontré qu'elle surpasse en précision la mesure de HC. Pour la segmentation des ventricules latéraux, la précision de la segmentation mesurée entre autres par le DICE et le MAD est importante dans l'évaluation ; cependant, c'est le volume extrait qui est la mesure la plus importante et qui a un impact clinique. En effet, c'est le volume qui est utilisé pour calculer le ratio volumique ventricule-cerveau et ce ratio est la métrique qui potentiellement pourrait avoir le plus d'impact clinique. En effet, ce ratio permet d'évaluer la proportion de l'espace intracrânial occupée par les ventricules latéraux. Cette mesure est importante car les conséquences cognitives de la dilatation des ventricules sont liées en partie à l'effet de la dilatation des ventricules sur les autres parties du cerveau, telles que potentiellement sur le volume de matière grise corticale ou le volume des deux hippocampes.

## CHAPITRE 8 CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS

### 8.1 Synthèse des travaux

Les travaux présentés dans ce mémoire démontrent la faisabilité de réaliser des analyses volumiques sur les images échographiques 3D des cerveaux de nouveau-nés. Ces images sont acquises à travers la fontanelle sans balayage avec une nouvelle sonde matricielle.

Dans un premier temps, une méthode pour estimer le volume du cerveau a été développée et les ventricules latéraux ont été segmentés manuellement, afin de calculer le ratio volumique ventricule-cerveau. Il a été démontré qu'il n'y a aucune différences statistiquement significative entre les volumes extraits des images 3D US et ceux des images IRM qui sont le standard de référence. Dans un deuxième temps, ces deux mêmes volumes sont extraits automatiquement des images 3D US. Les ventricules latéraux sont segmentés par une méthode de recalage multi atlas, suivie d'une fusion et d'une déformation de maillage par minimisation d'énergie, ce qui permet de générer une précision intéressante avec un coefficient DICE de  $70.8 \pm 3.6$  et une distance moyenne absolue de  $0.88 \pm 0.20$  mm.

### 8.2 Limites de la solution proposée

Il y a plusieurs limites à la méthode proposée. Au niveau des ventricules latéraux, le recalage ne fonctionne pas sur toutes les images échographiques. En effet, des 11 patients de la première cohorte, huit ont été segmentés sans supervision et trois ont soulevé certains problèmes en raison de deux cas avec une mauvaise qualité d'image causée par l'âge, et un cas ayant une anatomie ventriculaire hors norme ne pouvant être capturée par les atlas. Une autre limitation est le temps nécessaire à la segmentation qui est très long et qui aurait besoin d'être optimisé pour une application clinique.

### 8.3 Améliorations futures

Plusieurs améliorations peuvent être apportées au travail réalisé. D'abord, des images IRM additionnelles pourraient être ajoutées au recalage multi atlas afin de mieux représenter les variations anatomiques importantes des ventricules. Des images individuelles ou «template» qui ont des anatomies plus éloignées des atlas ayant la forme moyenne ou des ratios volumiques ventricule-cerveau plus élevés seraient nécessaires afin de segmenter les images peu importe la forme ou la taille des ventricules. Une implémentation de la métrique  $LC^2$  sur GPU permettrait également d'accélérer le recalage. De plus, une énergie externe plus com-

plexe intégrant les contours sur certaines sections du maillage et des descripteurs de texture pourrait également améliorer la segmentation.

## RÉFÉRENCES

- F. Albrechtsen *et al.*, “Statistical texture measures computed from gray level cooccurrence matrices”, *Image processing laboratory, department of informatics, university of oslo*, vol. 5, 2008.
- M. e. a. Altaye, “Infant brain probability templates for mri segmentation and normalization”, *Neuroimage*, vol. 43, no. 4, pp. 721–730, 2008.
- X. Artaechevarria, A. Muñoz-Barrutia, et C. Ortiz-de Solorzano, “Efficient classifier generation and weighted voting for atlas-based segmentation : Two small steps faster and closer to the combination oracle”, *SPIE Med. Imag. : Image Process.*, vol. 6914, no. 3, pp. 69 141W–1, 2008.
- X. Artaechevarria, A. Munoz-Barrutia, et C. Ortiz-de Solórzano, “Combination strategies in multi-atlas image segmentation : Application to brain mr data”, *IEEE transactions on medical imaging*, vol. 28, no. 8, pp. 1266–1277, 2009.
- L. P. Badano, “The clinical benefits of adding a third dimension to assess the left ventricle with echocardiography”, *Scientifica*, vol. 2014, 2014.
- P. Baqué, *Manuel pratique d’anatomie*. Ellipses, 2008.
- S. Beck, D. Wojdyla, L. Say, A. P. Betran, M. Merialdi, J. H. Requejo, C. Rubens, R. Menon, et P. F. Van Look, “The worldwide incidence of preterm birth : a systematic review of maternal mortality and morbidity”, *Bulletin of the World Health Organization*, vol. 88, no. 1, pp. 31–38, 2010.
- O. M. Benkarim, G. Piella, M. A. G. Ballester, et G. Sanroma, “Enhanced probabilistic label fusion by estimating label confidences through discriminative learning”, dans *International Conference on Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention*. Springer, 2016, pp. 505–512.
- M. H. Bharati, J. J. Liu, et J. F. MacGregor, “Image texture analysis : methods and comparisons”, *Chemometrics and intelligent laboratory systems*, vol. 72, no. 1, pp. 57–71, 2004.
- S. L. Bloom, D. D. Bloom, C. Dellanebbia, L. B. Martin, M. J. Lucas, et D. M. Twickler, “The developmental outcome of children with antenatal mild isolated ventriculomegaly”, *Obstetrics & Gynecology*, vol. 90, no. 1, pp. 93–97, 1997.

- M. M. Breteler, N. M. van Amerongen, J. C. van Swieten, J. J. Claus, D. E. Grobbee, J. van Gijn, A. Hofman, et F. van Harskamp, "Cognitive correlates of ventricular enlargement and cerebral white matter lesions on magnetic resonance imaging. the rotterdam study." *Stroke*, vol. 25, no. 6, pp. 1109–1115, 1994.
- J. D. Cardoza, R. B. Goldstein, et R. A. Filly, "Exclusion of fetal ventriculomegaly with a single measurement : the width of the lateral ventricular atrium." *Radiology*, vol. 169, no. 3, pp. 711–714, 1988.
- T.-H. Chiu, G. Haliza, Y.-H. Lin, T.-H. Hung, J.-J. Hsu, L.-M. Lo *et al.*, "A retrospective study on the course and outcome of fetal ventriculomegaly", *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*, vol. 53, no. 2, pp. 170–177, 2014.
- A. V. Cideciyan, "Registration of ocular fundus images : an algorithm using cross-correlation of triple invariant image descriptors", *IEEE Engineering in Medicine and Biology Magazine*, vol. 14, no. 1, pp. 52–58, 1995.
- T. F. Cootes, C. J. Taylor, D. H. Cooper, et J. Graham, "Active shape models-their training and application", *Computer vision and image understanding*, vol. 61, no. 1, pp. 38–59, 1995.
- P. Coupé, P. Hellier, X. Morandi, et C. Barillot, "3d rigid registration of intraoperative ultrasound and preoperative mr brain images based on hyperechogenic structures", *Journal of Biomedical Imaging*, vol. 2012, p. 1, 2012.
- G. R. Cross et A. K. Jain, "Markov random field texture models", *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence*, no. 1, pp. 25–39, 1983.
- H. Delingette, M. Hebert, et K. Ikeuchi, "Shape representation and image segmentation using deformable surfaces", *Image and vision computing*, vol. 10, no. 3, pp. 132–144, 1992.
- R. Deriche, "Using canny's criteria to derive a recursively implemented optimal edge detector", *International journal of computer vision*, vol. 1, no. 2, pp. 167–187, 1987.
- T. M. Deserno, *Biomedical image processing*. Springer Science & Business Media, 2011.
- V. S. e. a. Fonov, "Unbiased nonlinear average age-appropriate brain templates from birth to adulthood", *NeuroImage*, vol. 47, p. S102, 2009.
- B. Fuerst, W. Wein, M. Müller, et N. Navab, "Automatic ultrasound–mri registration for neurosurgery using the 2d and 3d lc2 metric", *Medical image analysis*, vol. 18, no. 8, pp. 1312–1319, 2014.



- A. Gholipour, A. Akhondi-Asl, J. A. Estroff, et S. K. Warfield, “Multi-atlas multi-shape segmentation of fetal brain mri for volumetric and morphometric analysis of ventriculomegaly”, *NeuroImage*, vol. 60, no. 3, pp. 1819–1831, 2012.
- J. N. Giedd, J. W. Snell, N. Lange, J. C. Rajapakse, B. Casey, P. L. Kozuch, A. C. Vaituzis, Y. C. Vauss, S. D. Hamburger, D. Kaysen *et al.*, “Quantitative magnetic resonance imaging of human brain development : ages 4–18”, *Cerebral cortex*, vol. 6, no. 4, pp. 551–559, 1996.
- J. H. Gilmore, G. Gerig, B. Specter, H. C. Charles, J. S. Wilber, B. S. Hertzberg, et M. A. Kliewer, “Infant cerebral ventricle volume : a comparison of 3-d ultrasound and magnetic resonance imaging”, *Ultrasound in medicine & biology*, vol. 27, no. 8, pp. 1143–1146, 2001.
- J. H. Gilmore, J. J. Van Tol, H. L. Streicher, K. Williamson, S. B. Cohen, R. S. Greenwood, H. C. Charles, M. A. Kliewer, J. K. Whitt, S. G. Silva *et al.*, “Outcome in children with fetal mild ventriculomegaly : a case series”, *Schizophrenia research*, vol. 48, no. 2, pp. 219–226, 2001.
- J. H. Gilmore, L. C. Smith, H. M. Wolfe, B. S. Hertzberg, J. K. Smith, N. C. Chescheir, D. D. Evans, C. Kang, R. M. Hamer, W. Lin *et al.*, “Prenatal mild ventriculomegaly predicts abnormal development of the neonatal brain”, *Biological psychiatry*, vol. 64, no. 12, pp. 1069–1076, 2008.
- I. S. e. a. Gousias, “Magnetic resonance imaging of the newborn brain : manual segmentation of labelled atlases in term-born and preterm infants”, *Neuroimage*, vol. 62, no. 3, pp. 1499–1509, 2012.
- T. Heimann et H.-P. Meinzer, “Statistical shape models for 3d medical image segmentation : a review”, *Medical image analysis*, vol. 13, no. 4, pp. 543–563, 2009.
- T. L. Jernigan, W. F. Baaré, J. Stiles, et K. S. Madsen, “Postnatal brain development : structural imaging of dynamic neurodevelopmental processes”, *Progress in brain research*, vol. 189, p. 77, 2011.
- S. Ji, Z. Wu, A. Hartov, D. W. Roberts, et K. D. Paulsen, “Mutual-information-based image to patient re-registration using intraoperative ultrasound in image-guided neurosurgery”, *Medical physics*, vol. 35, no. 10, pp. 4612–4624, 2008.
- M. Kass, A. Witkin, et D. Terzopoulos, “Snakes : Active contour models”, *International journal of computer vision*, vol. 1, no. 4, pp. 321–331, 1988.

A. R. Khan, N. Cherbuin, W. Wen, K. J. Anstey, P. Sachdev, et M. F. Beg, “Optimal weights for local multi-atlas fusion using supervised learning and dynamic information (superdyn) : validation on hippocampus segmentation”, *NeuroImage*, vol. 56, no. 1, pp. 126–139, 2011.

Y. J. Kim, Y. H. Choi, H. H. Cho, S. M. Lee, J. E. Park, J.-E. Cheon, W. S. Kim, et I.-O. Kim, “Comparison between 3-dimensional cranial ultrasonography and conventional 2-dimensional cranial ultrasonography in neonates : impact on reinterpretation”, *Ultrasonography*, vol. 37, no. 1, p. 63, 2018.

J. Kishimoto, A. Fenster, D. S. Lee, et S. de Ribaupierre, “Characterization of neonatal patients with intraventricular hemorrhage using 3d ultrasound cerebral ventricle volumes”, dans *Medical Imaging 2015 : Ultrasonic Imaging and Tomography*, vol. 9419. International Society for Optics and Photonics, 2015, p. 941905.

—, “In vivo validation of a 3-d ultrasound system for imaging the lateral ventricles of neonates”, *Ultrasound in Medicine and Biology*, vol. 42, no. 4, pp. 971–979, 2016.

S. Klein, U. A. Van Der Heide, I. M. Lips, M. Van Vulpen, M. Staring, et J. P. Pluim, “Automatic segmentation of the prostate in 3d mr images by atlas matching using localized mutual information”, *Medical physics*, vol. 35, no. 4, pp. 1407–1417, 2008.

M. Kuklisova-Murgasova, A. Cifor, R. Napolitano, A. Papageorgiou, G. Quaghebeur, J. A. Noble, et J. A. Schnabel, “Registration of 3d fetal brain us and mri”, dans *International Conference on Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention*. Springer, 2012, pp. 667–674.

A. A. Lindley, J. E. Benson, C. Grimes, T. M. Cole, et A. A. Herman, “The relationship in neonates between clinically measured head circumference and brain volume estimated from head ct-scans”, *Early human development*, vol. 56, no. 1, pp. 17–29, 1999.

D. C. Liu et J. Nocedal, “On the limited memory bfgs method for large scale optimization”, *Mathematical programming*, vol. 45, no. 1, pp. 503–528, 1989.

F. Maes, A. Collignon, D. Vandermeulen, G. Marchal, et P. Suetens, “Multimodality image registration by maximization of mutual information”, *IEEE transactions on medical imaging*, vol. 16, no. 2, pp. 187–198, 1997.

A. Mayer, A. Zholkover, O. Portnoy, G. Raviv, E. Konen, et Z. Symon, “Deformable registration of trans-rectal ultrasound (trus) and magnetic resonance imaging (mri) for focal

prostate brachytherapy”, *International journal of computer assisted radiology and surgery*, vol. 11, no. 6, pp. 1015–1023, 2016.

L. R. Ment, B. Vohr, W. Allan, M. Westerveld, K. H. Katz, K. C. Schneider, et R. W. Makuch, “The etiology and outcome of cerebral ventriculomegaly at term in very low birth weight preterm infants”, *Pediatrics*, vol. 104, no. 2, pp. 243–248, 1999.

D. Metaxas et D. Terzopoulos, “Constrained deformable superquadrics and nonrigid motion tracking”, dans *Computer Vision and Pattern Recognition, 1991. Proceedings CVPR’91., IEEE Computer Society Conference on.* IEEE, 1991, pp. 337–343.

S. Milko, E. L. Melvær, E. Samset, et T. Kadir, “Evaluation of bivariate correlation ratio similarity metric for rigid registration of us/mr images of the liver”, *International journal of computer assisted radiology and surgery*, vol. 4, no. 2, pp. 147–155, 2009.

S. P. Miller, D. M. Ferriero, C. Leonard, R. Piecuch, D. V. Glidden, J. C. Partridge, M. Perez, P. Mukherjee, D. B. Vigneron, et A. J. Barkovich, “Early brain injury in premature newborns detected with magnetic resonance imaging is associated with adverse early neurodevelopmental outcome”, *The Journal of pediatrics*, vol. 147, no. 5, pp. 609–616, 2005.

J. J. Moré, “The levenberg-marquardt algorithm : implementation and theory”, dans *Numerical analysis.* Springer, 1978, pp. 105–116.

T. N. Munch, K. Rostgaard, M.-L. H. Rasmussen, J. Wohlfahrt, M. Juhler, et M. Melbye, “Familial aggregation of congenital hydrocephalus in a nationwide cohort”, *Brain*, vol. 135, no. 8, pp. 2409–2415, 2012.

J. A. Noble et D. Boukerroui, “Ultrasound image segmentation : a survey”, *IEEE Transactions on medical imaging*, vol. 25, no. 8, pp. 987–1010, 2006.

C. Nosarti, M. H. Al-Asady, S. Frangou, A. L. Stewart, L. Rifkin, et R. M. Murray, “Adolescents who were born very preterm have decreased brain volumes”, *Brain*, vol. 125, no. 7, pp. 1616–1623, 2002.

F. P. Oliveira et J. M. R. Tavares, “Medical image registration : a review”, *Computer methods in biomechanics and biomedical engineering*, vol. 17, no. 2, pp. 73–93, 2014.

N. Otsu, “A threshold selection method from gray-level histograms”, *IEEE transactions on systems, man, and cybernetics*, vol. 9, no. 1, pp. 62–66, 1979.

- A. Pitiot, H. Delingette, P. M. Thompson, et N. Ayache, “Expert knowledge-guided segmentation system for brain mri”, *NeuroImage*, vol. 23, pp. S85–S96, 2004.
- J. P. Pluim, J. A. Maintz, et M. A. Viergever, “Mutual-information-based registration of medical images : a survey”, *IEEE transactions on medical imaging*, vol. 22, no. 8, pp. 986–1004, 2003.
- M. J. Powell, “A fast algorithm for nonlinearly constrained optimization calculations”, dans *Numerical analysis*. Springer, 1978, pp. 144–157.
- , “The bobyqa algorithm for bound constrained optimization without derivatives”, *Cambridge NA Report NA2009/06, University of Cambridge, Cambridge*, 2009.
- J. L. Prince et J. M. Links, *Medical imaging signals and systems*. Pearson Prentice Hall Upper Saddle River, New Jersey, 2006.
- W. Qiu, J. Yuan, J. Kishimoto, E. Ukwatta, et A. Fenster, “Lateral ventricle segmentation of 3d pre-term neonates us using convex optimization”, dans *International Conference on Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention*. Springer, 2013, pp. 559–566.
- W. Qiu, J. Yuan, J. Kishimoto, J. McLeod, Y. Chen, S. de Ribaupierre, et A. Fenster, “User-guided segmentation of preterm neonate ventricular system from 3-d ultrasound images using convex optimization”, *Ultrasound in medicine & biology*, vol. 41, no. 2, pp. 542–556, 2015.
- W. Qiu, Y. Chen, J. Kishimoto, S. de Ribaupierre, B. Chiu, A. Fenster, et J. Yuan, “Automatic segmentation approach to extracting neonatal cerebral ventricles from 3d ultrasound images”, *Medical image analysis*, vol. 35, pp. 181–191, 2017.
- H. Rivaz, Z. Karimaghloo, V. S. Fonov, et D. L. Collins, “Nonrigid registration of ultrasound and mri using contextual conditioned mutual information”, *IEEE transactions on medical imaging*, vol. 33, no. 3, pp. 708–725, 2014.
- H. Rivaz, S. J.-S. Chen, et D. L. Collins, “Automatic deformable mr-ultrasound registration for image-guided neurosurgery”, *IEEE transactions on medical imaging*, vol. 34, no. 2, pp. 366–380, 2015.
- A. Roche, G. Malandain, X. Pennec, et N. Ayache, “The correlation ratio as a new similarity measure for multimodal image registration”, dans *International Conference on Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention*. Springer, 1998, pp. 1115–1124.

- A. Roche, X. Pennec, G. Malandain, et N. Ayache, “Rigid registration of 3-d ultrasound with mr images : a new approach combining intensity and gradient information”, *IEEE transactions on medical imaging*, vol. 20, no. 10, pp. 1038–1049, 2001.
- T. Rohlfing, R. Brandt, R. Menzel, et C. R. Maurer, “Evaluation of atlas selection strategies for atlas-based image segmentation with application to confocal microscopy images of bee brains”, *NeuroImage*, vol. 21, no. 4, pp. 1428–1442, 2004.
- J. M. Romero, N. Madan, I. Betancur, A. Ciobanu, E. Murphy, D. McCullough, et P. E. Grant, “Time efficiency and diagnostic agreement of 2-d versus 3-d ultrasound acquisition of the neonatal brain”, *Ultrasound in Medicine and Biology*, vol. 40, no. 8, pp. 1804–1809, 2014.
- B. Sciolla, M. Martin, P. Delachartre, et P. Quetin, “Segmentation of the lateral ventricles in 3d ultrasound images of the brain in neonates”, dans *Ultrasonics Symposium (IUS), 2016 IEEE International*. IEEE, 2016, pp. 1–4.
- N. Sharma et L. M. Aggarwal, “Automated medical image segmentation techniques”, *Journal of medical physics/Association of Medical Physicists of India*, vol. 35, no. 1, p. 3, 2010.
- L. R. Shattuck D.W. (2016) Brainsuite. En ligne : <http://brainsuite.org>
- J. V. Hajnal et D. L.G. Hill, *Medical Image Registration*. CRC Press, 2001.
- E. Vorontsov, A. Tang, D. Roy, C. J. Pal, et S. Kadoury, “Metastatic liver tumour segmentation with a neural network-guided 3d deformable model”, *Medical & biological engineering & computing*, vol. 55, no. 1, pp. 127–139, 2017.
- H. Wang, J. W. Suh, S. R. Das, J. B. Pluta, C. Craige, et P. A. Yushkevich, “Multi-atlas segmentation with joint label fusion”, *IEEE transactions on pattern analysis and machine intelligence*, vol. 35, no. 3, pp. 611–623, 2013.
- S. K. Warfield, K. H. Zou, et W. M. Wells, “Simultaneous truth and performance level estimation (staple) : an algorithm for the validation of image segmentation”, *IEEE transactions on medical imaging*, vol. 23, no. 7, pp. 903–921, 2004.
- W. Wein, S. Brunke, A. Khamene, M. R. Callstrom, et N. Navab, “Automatic ct-ultrasound registration for diagnostic imaging and image-guided intervention”, *Medical image analysis*, vol. 12, no. 5, pp. 577–585, 2008.

W. Wein, A. Ladikos, B. Fuerst, A. Shah, K. Sharma, et N. Navab, “Global registration of ultrasound to mri using the lc2 metric for enabling neurosurgical guidance”, dans *International Conference on Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention*. Springer, 2013, pp. 34–41.

J. Xie, Y. Jiang, et H.-t. Tsui, “Segmentation of kidney from ultrasound images based on texture and shape priors”, *IEEE transactions on medical imaging*, vol. 24, no. 1, pp. 45–57, 2005.

L. Xu, A. Krzyzak, et C. Y. Suen, “Methods of combining multiple classifiers and their applications to handwriting recognition”, *IEEE transactions on systems, man, and cybernetics*, vol. 22, no. 3, pp. 418–435, 1992.